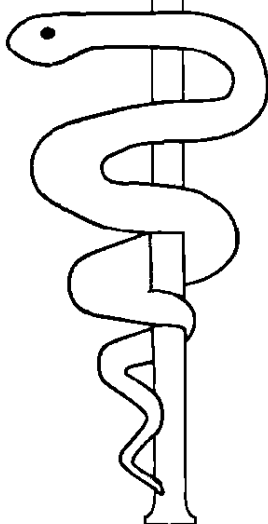


 ПОЛНЫЙ
СПРАВОЧНИК
фармацевта



Москва  2007

УДК 615.0
ББК 52 81я2
П 49

Под редакцией доктора медицинских наук, профессора,
член-корр. РАЕ и РЭА Ю. Ю. Елисеева

Авторский коллектив:

О. В. Ананьева, О. Д. Абрамович, Е. А. Кочнева,
М. А. Краснова, В. В. Леонкин, А. П. Михайле,
Т. А. Селезнева, Д. В. Шаров, Т. В. Шумова, Е. В. Яшкина

Оформление художника *Е. Брынчик*

П 49 **Полный справочник фармацевта.** — М.: Эксмо, 2007. —
768 с.

ISBN 978-5-699-14706-9

Полный справочник, содержащий все самые необходимые для практической деятельности специалистов-фармацевтов, а также врачей различных специальностей сведения о лекарственных препаратах. В издании приведена самая современная и подробная классификация лекарственных средств. Подробно описаны фармацевтическая и аптечная технологии приготовления лекарственных форм, требования к процессам их производства и применению. Дана исчерпывающая информация по контролю качества лекарств, несовместимости лекарственных веществ. Приведены правила оформления рецептов, отпуска по ним лекарственных средств, а также хранения лекарств в аптеке. Справочник предназначен для специалистов фармацевтов, врачей различных специальностей, студентов медицинских институтов, а также для широкого круга читателей.

УДК 615.0
ББК 52.81я2

ISBN 978-5-699-14706-9

© ООО «Издательство «Эксмо», 2007

ЧАСТЬ I

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

Глава 1

АПТЕКА. ЕЕ ФУНКЦИИ

История аптеки

Первые аптекари в России появились в 1547 г., когда Московское правительство отправило своего посла Ганса Шмета в западные страны за врачами и аптекарями для несения службы при царской семье. Этот «поход» был воспринят западными странами с неудовольствием, так как не хотелось отдавать своих специалистов варварской стране, но тем не менее 4 врача и 4 аптекаря в Россию были доставлены. Считается, что одним из этих аптекарей был Арендт Классен, голландец по происхождению. О нем есть упоминание в одной из книг Петрюса, немецкого путешественника, который приезжал в Россию в 1560 г. Петрюс писал об Арендте Классене как о самом уважаемом иностранце в России, который много лет прослужил при царской семье аптекарем.

Также известно, что в 1567 г. русский посол Дженнин привез в Россию врача Майкла Рейнольдса и аптекаря Томаса Варвера. Аптекарь в 1571 г. погиб во время пожара в Москве.

В 1581 г. в Москву на службу к Ивану Грозному королева Елизавета Английская отправила нескольких специалистов, в том числе и аптекарей.

Среди них был Джеймс Френч, которого в России прозвали Яковом Астафьевым. С его приездом связывают образование первой аптеки в Кремле напротив Чудова монастыря. Она была открыта только для царской семьи и обставлена с царской роскошью. Сама процедура изготовления лекарственных средств в аптеке строго контролировалась, чтобы не было подкупа врачей и аптекарей с целью отравления царской семьи.

Существовала специальная комната — «казенка», которая была опломбирована печатью дьяка. Без дьяка аптекарь не имел права туда входить. Выписанный доктором рецепт отправлялся в Аптекарский приказ вместе с описанием фармакологического действия каждого компонента этого средства. Все это докладыва-

лось царю, который давал разрешение на изготовление лекарства. Само лекарство изготавливалось под контролем врача и дьяка. После приготовления лекарства его должны были попробовать аптекари, врач и кто-нибудь еще. Состав лекарства, фамилия изготовителя записывались в книгу, которая проверялась и хранилась у начальника Аптекарского приказа.

В 1583 г. Джеймс Френч уехал в Англию попрощаться с умирающим отцом, а в 1602 г. вернулся с большим запасом лекарственных веществ, трав, масел, настоек и др.

В начале XVII в. на престол взошел юный царь Михаил Федорович, и для русской медицины наступила новая эпоха. Для управления медицинским делом была создана Аптекарская палата, которая контролировала лечение царской семьи, изготовление в аптеке лекарств.

В 1620 г. Аптекарская палата стала правительственным учреждением и была переименована в Аптекарский приказ, во главе которого стояло особо доверенное лицо государя. Аптекарский приказ состоял из аптекарей, лекарей, хирургов, цирюльников, кровопускателей и др. *Аптекарский приказ должен был:*

- 1) возглавлять и контролировать царские аптеки;
- 2) обеспечивать лекарственными средствами армию;
- 3) заготавливать лекарственные растения (травы, корни, плоды, цветки, ягоды и др.);
- 4) оберегать столицу России — Москву от болезней;
- 5) приглашать иностранных врачей и аптекарей на царскую службу, предварительно их испытать;
- 6) назначать и выдавать медикам жалованье, увольнять оных со службы и др.

Для подготовки врачей, аптекарей для царской армии Приказом была создана школа, в которую было набрано 30 учеников из стрелецких детей. Ученики изучали фармакологию, анатомию по скелетам, хирургию и др. Изготовлению лекарств ученики учились в аптеках.

Аптекарский приказ контролировал изготовления лекарственных и химических веществ для царской аптеки. Для этого же были созданы специальные лаборатории, в которых изготавливали: серную кислоту, азотную кислоту, различные соли и др. Лабораторное оборудование, посуда делались на заводах плотниками и гончарными мастерами. Наиболее известными алхимиками и аптекарями этого периода являются Тихон Ананьин, Василий Шилов, Андрей Иванов, Роман Ульянов, Иван Михайлов и др.

Они работали не только в аптеках и лабораториях при них, но и обучали учеников аптекарскому мастерству, а также делали заготовки лекарственного сырья.

В середине XVII в. в Москве создаются огороды для выращивания лекарственных растений (отечественных и иностранных). Первый огород, названный «красные набережные огороды», находился в Кремле. Здесь росли редкие лекарственные травы. Второй разместили у Медицинских ворот. Третий огород организовали в Немецкой слободе. Огороды контролировали иностранные ботаники. В главном огороде была создана поварня, где изготавливали лекарства из свежесорванных растений, а также различные сиропы, пластыри и др.

В XVII в. широко использовались настойки, пилюли, масла, бальзамы, экстракты, порошки, пластыри, мази, сборы, свечи, настои и другие лекарственные формы. В качестве снотворного средства применялся мак, от различных простудных заболеваний — лук, чеснок, растирания, сало, настойки и др.

Во второй половине XVII в. существовали уже 2 аптеки. Первая — старая, созданная еще аптекарем Д. Френчем при правлении Ивана Грозного. Новая была основана в 1672 г. Обе аптеки контролировал Аптекарский приказ.

Старая аптека существовала лишь для царской семьи, но затем с разрешения царя лекарства могли отпускаться знатым боярам, купцам.

В середине XVII в. из нее отпускали лекарства в особые полки. Новая аптека продавала лекарства для людей различного сословия и помещалась в Гостином дворе. К концу XVII в. в Аптекарском приказе было свыше 100 медиков.

XVIII в. Правление Петра I

Значительное развитие всех сторон государственной, экономической, культурной жизни России затронуло преобразованиями и медицину.

Петр I стремился расширить доступ к лекарствам и для простого люда, поэтому в 1701 г. издал Указ об открытии в Москве 8 частных аптек, в котором сказано: «Для всяких надобностей и потребностей быть на Москве вновь осьми аптекам, и построить те аптеки на больших просторных и многолюдных улицах, без всякого стеснения держать и продавать в тех аптеках всякие лекарства и лекарственные спирты и иные тому принадлежащие потребные и целительные напитки».

Таким образом был привлечен частный капитал для открытия аптек. Во второй половине XVIII в. в Москве насчитывали 14 аптек.

В 1714 г. Аптекарский приказ был преобразован Петром I в государственное учреждение, которое контролировало военно-медицинские дела России. Переименован Аптекарский приказ в Аптекарскую канцелярию. А в 1721 г. Аптекарскую канцелярию переименовали в Медицинскую коллегия, а через некоторое время — в Медицинскую канцелярию. Эти учреждения контролировали изготовление и отпуск лекарств в аптеках. Петр I обосновал петербургский госпиталь в 1717 г., а также множество других лечебных учреждений, лазаретов. Также для армии существовали полевые аптеки, через которые осуществлялось снабжение войск лекарствами и другими необходимыми медицинскими средствами. Полевые аптеки разделялись на неподвижные и подвижные. Неподвижные аптеки — Московская, Петербургская, Любянская, Астраханская и Рижская.

При них существовали мастерские для ремонта хирургического инструмента, огороды для выращивания лекарственных растений, специальные лаборатории. Здесь же производилось обучение аптекарскому делу учеников. В военное время эти аптеки следовали за войсками. Войска обеспечивались медицинским имуществом (лекарствами, перевязочным материалом, инструментарием и др.) перед боем, а во время боевых действий запасы пополнялись. Например, Любянская, Рижская аптеки выполняли эти обязанности.

К подвижным аптекам относились аптеки для корпусов, дивизий и др. В каждой дивизии должно было быть 2 аптеки.

Эти аптеки снабжали пехоту и армию необходимыми лекарствами, а также пополняли перевязочные пункты на местах боевых сражений, госпитали и др. Аптеки XVIII в. внесли большой вклад в развитие медицины в России, но так как аптек было мало и находились они преимущественно в крупных городах, то лекарственная помощь была практически недоступной для простого народа.

Конец XIX — начало XX вв.

В конце XIX — начале XX вв. происходило быстрое развитие многих наук (физики, химии), что способствовало разработке новых методов получения лекарств, их анализа и созданию аппаратов и приборов для работы в аптеках.

Известные ученые: М. В. Ломоносов, С. П. Крашенинников, В. М. Северин, Т. Е. Ловиц, И. И. Лепехин, Н. Н. Зенин, Д. И. Менделеев разрабатывали теории и методы синтеза и анализа веществ, получения различных новых лекарств и изучения лекарственных растений, произрастающих на территории России.

В 1873 г. Министерство внутренних дел России утвердило правила открытия аптек, в которых указало число жителей на 1 аптеку, расстояние между аптеками.

В 1870 г. было разрешено открывать заводы и фабрики для изготовления лекарственных средств и оборудования для аптек и лабораторий.

В конце 1898 г. в России таких предприятий (заводов, фабрик и др.) было более 15.

Частные аптеки строились в основном в городах. Стоимость лекарств была очень высока, а так как сельское население было наиболее бедным и не могло покупать дорогие лекарства, в селах аптек было очень мало.

Норм строительства аптек не существовало, но все аптеки должны были иметь *комнаты особого назначения*:

- 1) рецептурную комнату;
- 2) материальную комнату;
- 3) сухой подвал;
- 4) ледник;
- 5) конторий;
- 6) сушильню для трав.

При больницах и госпиталях были свои аптеки, которые получали лекарства, инструментарий, приборы и иное с заводов и фабрик, лабораторий, изготавливали лекарства по рецептам врачей и хранили медицинские средства.

Все аптеки после Великой Октябрьской социалистической революции было национализированы и контролировались Народным комиссариатом здравоохранения, в состав которого входили фармацевтический отдел и отдел медицинского снабжения. Наладилось плановое (системное) обеспечение аптек лекарствами, были созданы губернские аптечные склады и образованы уездные распределители.

Медикаменты отпускались с центрального аптечного склада по разнарядкам, распределение медицинского имущества по уездным складам осуществляли губернские склады.

А уездные склады распределяли медицинское имущество по всем аптекам.

В 1931 г. было создано РАПО — Российское аптечное объединение, которое, просуществовав до 1935 г., было преобразовано в ГАПУ — Главное аптечное управление. До начала Великой Отечественной войны количество аптек росло с невероятной быстротой и составляло около 9750, кроме того, в стране было около 300 аптечных складов, а также примерно 150 фабрик, заводов и лабораторий в составе медицинской промышленности.

Контроль аптечного дела в стране производил Аптечный отдел Наркомздрава СССР. Аптечное дело было сформировано в организованную систему.

Великая Отечественная война (1941—1945 гг.) была тяжелым испытанием для народа. Все крупные и мелкие больницы, аптеки работали на обеспечение войск медицинским имуществом и на лечение раненых. Благодаря усилиям аптек, наша страна получала все для проведения противоэпидемических мероприятий на местах, для лечебно-диагностической деятельности, а также для поддержания санитарно-гигиенических норм.

После окончания Великой Отечественной войны развитие аптечного дела в стране происходило медленно, так как шло восстановление народного хозяйства, разрушенных жилых комплексов, дорог, заводов, транспорта и др.

В послевоенное время постепенно налаживалась аптечная система. За первую пятилетку было открыто около 2900 аптек и больше 40 000 аптечных пунктов. Увеличилось количество поступления молодых специалистов в аптечные учреждения. Восстановление народного хозяйства подходило к завершению, наметился рост материального обеспечения и культурного уровня жизни советского народа, развитие здравоохранения способствовало ускорению темпов расширения аптечного дела (системы).

Медицинская промышленность развивалась, и производство медикаментов за 1952—1958 гг. увеличилось в 4 раза. Количество аптек в эти годы было около 14 000.

С каждым годом количество аптечных учреждений, в том числе и аптечных пунктов, увеличивается на 10—15%. В годы перестройки экономика России находилась в тяжелом положении, так как политические и экономические перемены повлияли на благосостояние всего населения России.

Но в 1993—1995 гг. с установлением единого правительства все встало на свои места, аптечная система урегулировала поступление лекарственных средств для населения. Появилась возможность открыть частную аптеку любому человеку, имеющему

достаточные средства и соответствующее образование, чего не было в СССР. В XXI в. лекарственное обслуживание населения и снабжение лечебно-профилактических учреждений лекарственными средствами и медицинским имуществом производится аптечными учреждениями и предприятиями. Сюда относятся аптеки хозрасчетные, расположенные в городах, сельских местностях и районных поселках, аптеки при лечебно-профилактических учреждениях (больничные), филиалы (аптечные пункты), киоски, аптечные склады, аптекарские магазины, фармацевтические фабрики и др.

Хозрасчетные аптеки обеспечивают снабжение населения и лечебно-профилактических учреждений лекарственными средствами и перевязочным материалом.

Функции аптек

Аптека осуществляет следующие задачи:

- 1) изготовление и отпуск лекарств по рецептам врачей;
- 2) продажа лекарств, не требующих рецепта врача, а также предметов гигиены, перевязочных материалов, хирургического инструментария, оптики и др.;
- 3) распространение среди населения информации о лекарственных средствах (их фармакологическом действии, показаниях к применению, способах применения, противопоказаниях и др.).

Аптека осуществляет снабжение лечебно-профилактического учреждения лекарственными средствами, перевязочным материалом, средствами санитарной гигиены и др. Каждая аптека должна иметь соответствующую аппаратуру, оборудование и инструментарий, а также новейшую научную и справочную литературу по фармакологии, списку лекарственных препаратов, используемых в России. Развертывание и дислокация аптечной сети осуществляется в соответствии с такими принципами, как:

- 1) максимальное приближение к населению;
- 2) максимальное приближение к лечебно-профилактическим учреждениям.

Открытие аптек в городских районах осуществляется с перспективами развития обслуживания населения в этих районах, наравне с ростом населения, развитием транспортных сетей, построением промышленных, лечебных и других предприятий и учреждений.

Аптека районного центра для осуществления задач по системному обслуживанию населения должна контролироваться район-

ным отделом здравоохранения и руководить работой всех аптек своего района.

Обязанностью аптек районного центра также является контроль за условиями хранения и расходования лекарств в лечебно-профилактических учреждениях данного района.

Центральная районная аптека обязана:

- 1) контролировать своевременную доставку медицинских товаров со склада;
- 2) обеспечивать аптеки района этиловым спиртом и ядовитыми веществами;
- 3) получать каждый месяц из каждой аптеки района заявки и корректировать их;
- 4) доставлять заявки в аптекоуправление;
- 5) контролировать состояние лекарственных запасов в сельских аптеках;
- 6) представлять в аптекоуправление заявки на аптечное оборудование;
- 7) предупреждать лечебно-профилактические учреждения о поступлении и составе медицинских товаров.

Аптеки лечебно-профилактических учреждений

Функции и задачи:

- 1) приготовление и продажа или отпуск лекарственных средств, перевязочного материала, медицинского инструментария, предметов санитарной гигиены и др.;
- 2) контроль за потребностью лечебно-профилактических учреждений в лекарственных средствах, медицинском инструментарии, перевязочном материале, предметах санитарной гигиены и др.;
- 3) прием лекарственных средств, медицинской аппаратуры, инструментов и иного, поступающих с аптечных складов, заводов, и др.;
- 4) учет ядовитых, наркотических препаратов, спиртов, кислот и др.;
- 5) своевременное пополнение запасов лекарственных средств и медицинского имущества;
- 6) контроль использования материальных средств;
- 7) контроль за отпуском лекарственных средств, перевязочного материала, медицинской аппаратуры и инструментария для специализированных кабинетов.

Классификация аптек лечебно-профилактических учреждений

1. Аптеки больниц смешанного, общего типа.
2. Аптеки специализированных лечебно-профилактических учреждений.
3. Аптеки психиатрических лечебно-профилактических учреждений.
4. Аптеки учебных, клинических лечебно-профилактических учреждений.

Штат аптек лечебно-профилактических учреждений

В штат аптек лечебно-профилактических учреждений входят: заведующий-провизор, заместитель заведующего-провизора, провизор-аналитик, провизор-технолог (он же рецептар-контролер), дефектар, фармацевт, фасовщик, санитарка, провизор-клиницист, фармацевтический инспектор, фармацевт-сигнарант, бухгалтер-фармацевт, заведующий газобаллонным хозяйством, инженер-техник по ремонту медицинской техники и экспедитор.

Заведующий-провизор

Заведующий-провизор аптеки лечебно-профилактического учреждения должен иметь высшее фармацевтическое образование и определенный опыт работы не менее 5 лет. Назначается и увольняется он приказом главного врача лечебно-профилактического учреждения. Заведующий-провизор имеет права заведующего отделением лечебно-профилактического учреждения и контролирует всю работу аптеки. Заведующий-провизор обязан контролировать четкую работу в аптеке по изготовлению, приему и отпуску лекарств по рецептам. Он контролирует снабжение медицинским имуществом лечебно-диагностических кабинетов, лабораторий; обеспечивает правильное хранение медикаментов, медицинского инструментария; контролирует расход медикаментов в отделениях лечебно-профилактического учреждения, особенно контролируя ядовитые, наркотические средства. Заведующий контролирует фармацевтический порядок в аптеке, соблюдение санитарно-гигиенических правил, составляет сметы на получение медицинского имущества.

Медицинский персонал аптеки должен систематически получать от заведующего приказы, инструкции и другие документы, имеющие отношение к работе аптеки.

Провизор-аналитик

Количество провизоров-аналитиков в одной аптеке лечебно-профилактического учреждения не должно быть больше 2 человек. Провизор-аналитик должен иметь высшее фармацевтическое образование. Его назначение и увольнение контролируется заведующим-провизором аптеки. Он находится под начальством заведующего-провизора и заместителя провизора аптеки.

Заместитель заведующего-провизора

Заместитель заведующего-провизора должен иметь высшее фармацевтическое образование. Он назначается и увольняется главным врачом лечебно-профилактического учреждения, подчиняется непосредственно заведующему-провизору и при отсутствии последнего, замещает его. Он обеспечивает контроль постоянного изготовления и отпуска лекарств и другого медицинского материала в отделение. Несколько раз в год сверяет наличие и работу (пригодность) медицинской аппаратуры и инструментария в кабинетах отделения. Осуществляет непосредственное участие в контроле выполнения техники безопасности и противопожарных мероприятий.

Провизор-технолог (рецептар-контролер)

Эта должность определяется из расчета 1 единица на 400 коек в терапевтическом отделении. Провизор-технолог принимает требования от различных подразделений лечебно-профилактического учреждения по отпуску медицинских средств и др. В специализированных отделениях (гинекологических, ожоговых, онкологических, урологических, травматологических) определяется из расчета 1 провизор-технолог на 300 коек. А в хирургическом отделении на 200 коек приходится 1 провизор-технолог. Провизор-технолог должен иметь высшее фармацевтическое образование. Его назначает и увольняет заведующий аптекой, подчиняется заведующему аптекой и его заместителю.

Провизор-технолог осуществляет прием рецептов и требований, контролирует оформление рецептов, контролирует выписку рецепта в соответствии с возрастом больного и его заболеванием. Объясняет пациенту способ применения и хранения лекарства.

Провизор-технолог обязан регистрировать лекарства и другие медицинские средства, которые есть в наличии или которые отсутствуют в аптеке. Осуществляет контроль и проверку хранения, использования медицинских средств в отделениях, лабораториях, кабинетах; сообщает медицинскому персоналу (врачам) о наличии медицинских средств в аптеке.

Дефектар

Эта должность вводится из расчета 1 единица на 500—1000 коек и занимается лицом с высшим образованием. Назначение и увольнение его производится заведующим аптекой. Дефектар подчиняется заведующему аптекой и заместителю заведующего аптекой. Он контролирует записи медикаментов, запасы медицинских средств (наличие серии изготовляющего завода, номера лаборатории, анализа, номера склада, срок годности и др.).

Руководит изготовлением в аптеке полуфабрикатов, концентратов и перефасовкой медикаментов.

Фармацевт

Эта должность вводится в штат аптеки из расчета по 1 единице на 300 или 350 коек. Фармацевт должен иметь среднее фармацевтическое образование. Его назначает и увольняет заведующий аптекой лечебно-профилактического учреждения. Его контролирует провизор-технолог или провизор-аналитик. Фармацевт должен изготавливать лекарства по мере необходимости для отделений и по рецептам врачей, а также должен правильно подготовить и оформить лекарства перед их отпуском. Фармацевт должен периодически повышать квалификацию.

Фасовщик

Должность фасовщика вводится, так же как и должность фармацевта, из расчета 1 единицы на 350—400 коек. Эта должность может заниматься лицом и без фармацевтического образования. Назначается фасовщик и увольняется заведующим аптекой, а контролируется провизором-технологом, фармацевтом. Он занимается расфасовкой и перефасовкой лекарственных, дезинфицирующих средств, аптечной и лабораторной посуды, выдачей перевязочных средств.

Санитарка

Должность санитарки вводится из расчета 0,35 должности на каждую должность провизора-технолога и фармацевта. Прием

и увольнение санитарки оформляет заведующий аптекой ЛПУ. Санитарка аптеки выполняет различную работу (мытьё и обработку посуды, уборку помещений и др.).

Провизор-клиницист

Эта должность вводится из расчета 1 единица на 1100 коек и больше. Провизор-клиницист должен иметь фармацевтическое образование. Он принимает участие в консилиуме врачей и контролирует назначение ими лекарств, разрабатывает технологию изготовления лекарств, унифицирует ее. Назначается главным врачом ЛПУ и контролируется заведующим аптекой.

Фармацевтический инспектор

Эта должность может быть введена в штат аптеки многопрофильного ЛПУ из расчета 1 единица на 900 коек и более. Эту должность занимает человек с высшим фармацевтическим образованием и стажем работы не менее 10 лет. Подчиняется он непосредственно заведующему-провизору аптеки ЛПУ, а принимается и увольняется главным врачом. Фармацевтический инспектор участвует в составлении специального плана контрольно-ревизионной работы в ЛПУ и аптеке на 1 год: проверяет особенности хранения медикаментов в кабинетах, правильность выписки лекарств, посты медицинских сестер. О нарушениях правил хранения и расхода медикаментов в аптеке фармацевтический инспектор докладывает заведующему аптекой, заведующему отделением и главному врачу ЛПУ.

Фармацевт-сигнарант

Эта должность может вводиться в штат аптеки крупного многопрофильного лечебно-профилактического учреждения из расчета 1 единица на 800 коек, 2 единицы на 1200 коек и 3 единицы на 1600 коек. Он назначается и увольняется заведующим аптекой. Должность сигнаранта занимается лицом, имеющим среднее фармацевтическое образование. Этот специалист обеспечивает непрерывный процесс производства лекарств, повышение профессионального мастерства персонала, улучшение качества оформления упаковки лекарственных средств.

Бухгалтер-фармацевт

Эта должность целесообразна для аптек многопрофильного ЛПУ с таким же расчетом, как и фармацевт-сигнарант. Должность занимается лицом со средним фармацевтическим образованием,

знающим бухгалтерский учет. Бухгалтер-фармацевт контролируется заведующим аптекой. Бухгалтер-фармацевт обеспечивает своевременный, правильный учет всего медицинского имущества, предметно-количественный учет ядовитых и наркотических средств, этилового спирта и др.

Инженер по ремонту медицинской техники

Должность инженера целесообразно вводить в штат аптеки ЛПУ с числом паяк от 600 и более. Количество инженеров зависит от насыщенности отделений ЛПУ аппаратурой. Техник должен готовить к эксплуатации всю поступающую аппаратуру, осуществлять техническое обслуживание и различный ремонт медицинской и аптечного оборудования, повышать эксплуатационную надежность, производить профилактические осмотры аппаратуры, делать записи о проведенных ремонтах в паспортах аппаратов и регистрировать выработку их в процессе эксплуатации, следить за работой (правильной) медицинской и аптечной техники. Периодически инструктируют медперсонал по технике безопасности.

В ЛПУ есть еще другие должности, которые могут замещаться в зависимости от профиля ЛПУ.

Аптеки в России с каждым годом все более оснащаются современной техникой, так как прогресс в аптечном деле не стоит на месте. Аптек становится все больше благодаря устойчивости экономики, увеличению уровня потребления населения, росту разработок новых методов лечения и лекарственных средств.

Глава 2

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ

Частная фармакология — действие отдельных лекарств на отдельные органы.

Общая фармакология — наука, изучающая основные закономерности взаимодействия лекарственных веществ и организма друг с другом.

В фармакологии взаимодействие организма и лекарственного средства изучается с точки зрения фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств.

Фармакокинетика — это раздел фармакологии, изучающий такие процессы, как всасывание, распределение, связывание с белками, биотрансформация и выведение лекарственных веществ.

Фармакодинамика — это раздел фармакологии, изучающий действие лекарственного вещества на организм, т. е. описывающий разнообразные биологические эффекты, возникающие под влиянием на организм лекарственных веществ, а также касающийся вопросов и механизма их действия, и локализации этого действия.

На основании различных данных, полученных о фармакокинетики и фармакодинамике какого-либо препарата, лечащий врач может строить четкий план лечения этим средством. Фармакокинетика препарата во многом определяет путь введения, дозировку препарата, кратность введения, оптимальный способ введения, продолжительность лечения, а также помогает предугадать возможные эффекты и побочное действие лекарственного вещества.

Процессы фармакокинетики лекарственного препарата могут быть описаны с помощью ряда базовых параметров, из которых

наиболее важными являются скорость элиминации, абсорбция и экскреция.

Скорость элиминации — величина, которая определяет скорость удаления препарата из системного кровотока путем биотрансформации и выведения.

Абсорбция — величина, описывающая скорость поступления лекарства в системный кровоток из места введения.

Экскреция же определяет скорость выведения лекарственного вещества с мочой, калом, слюной и любыми другими путями.

Биодоступность лекарственного вещества — количество достигшего плазмы крови неизмененного лекарственного вещества по отношению к количеству исходной дозы. При энтеральном введении величина биодоступности в связи с потерями вещества меньше, чем при парентеральном введении. За биодоступность в 100% принимают величину поступления препарата в системный кровоток при внутривенном введении.

Различают абсолютную и относительную биодоступность.

Абсолютная биодоступность — это величина, характеризующая долю поглощенного препарата при внесосудистом введении по отношению к его количеству после внутривенного введения препарата.

Относительная биодоступность — это величина, определяющая относительную степень всасывания лекарственного вещества из испытуемого препарата по отношению к всасыванию лекарственного вещества из препаратов сравнения.

Биоэквивалентность (сходная биодоступность) — это величина, характеризующая соотношение эффективности различных лекарственных препаратов, содержащих одно вещество в одной фазе.

Химическая эквивалентность — это совпадение у различных препаратов не только химической формулы лекарств, но и совпадение химической изометрии молекулы лекарственного вещества, т. е. пространственной конфигурации атомов в молекуле.

Биологическая эквивалентность — это совпадение одинаковой концентрации действующего вещества в крови при приеме препарата разного производства.

Терапевтическая эквивалентность — одинаковый, равноценный терапевтический эффект.

Период полувыведения — величина, характеризующая минимальный промежуток времени, который необходим для уменьшения концентрации препарата в крови вдвое по отношению к величине поступившего в организм лекарственного препарата, иными словами, это время, за которое количество лекарственного вещества в крови уменьшается в 2 раза.

Период полувыведения непосредственно зависит от константы скорости элиминации, от периода полубсорбции, а также пропорционален константе скорости абсорбции, от некоторых других параметров.

Период полураспределения — величина, характеризующая время, необходимое для достижения 50%-ной равновесной концентрации препарата между кровью и тканями.

Кажущаяся начальная концентрация — величина, описывающая концентрацию препарата в плазме крови, которая могла бы быть достигнута при его внутривенном введении и условии мгновенного распределения по органам и тканям организма.

Равновесная концентрация — количество препарата, которое установится в плазме крови при условии поступления препарата с постоянной скоростью.

При условии прерывистого введения препарата через одинаковые промежутки времени в одинаковых дозах выделяют максимальную и минимальную равновесные концентрации.

Общий клиренс препарата характеризует скорость выделения (очищения) из организма лекарственного препарата. По способу выделения препарата различают *почечный и внепочечный клиренсы* либо *метаболический и экскреторный*. Общий клиренс можно представить как сумму почечного и внепочечного клиренсов организма от лекарства. Количественно он равен величине освобождаемого вещества в единицу времени.

Основные принципы создания и исследования лекарственных препаратов

Основные принципы создания и исследования лекарственных препаратов заключаются в следующем.

Первый способ заключается в *получении лекарственного препарата из натурального сырья* (растений, животных), изучении действия и извлечении действующего начала. Данный метод является наиболее древним, но до сих пор не потерявшим актуальность.

Другим альтернативным и более современным способом является *синтез лекарственного препарата*.

Данный процесс заключается в двух альтернативных вариантах:

- 1) скрининг, т. е. выбор различными методами максимально активной химической формулы препарата из ряда созданных;
- 2) направленный синтез нужного вещества.

Наиболее молодым методом синтеза фармакологических препаратов является генная инженерия и другие биотехнологии.

Механизмы поступления лекарственных веществ. Фармакокинетические факторы

Абсорбция — это сложный процесс, в результате которого лекарственное вещество из места введения поступает в системный кровоток, а затем к тканевым рецепторам, вызывая те или иные фармакологические эффекты. Через биологические мембраны лекарственное вещество проникает путем пассивного либо же активного вида транспорта.

Пассивная диффузия — пассивное проникновение лекарства в кровяное русло и ткани путем его прохождения через водяные каналы в мембране либо путем растворения в мембране, при котором не происходит затрат энергии. Такой механизм характерен для большинства неионизированных неполярных веществ, липофильных химических соединений.

Активный транспорт — это вид проникновения лекарства в кровяное русло и ткани, при котором требуется активное потребление энергии, так как лекарству приходится преодолевать пре-

грады из химического либо электрохимического градиента с помощью транспортных систем. Такой вид транспорта обычно носит селективный характер.

Пиноцитоз — процесс проникновения лекарственных веществ с крупными молекулами за счет образования инвагинации клеточной стенки с образованием в результате этого процесса пузырька.

При **пиноцитозе** происходит транспорт крупных гидрофильных молекул лекарственных веществ посредством образования вакуоли с жидкостью, данный процесс происходит с затратами энергии.

Фильтрация — отдельный вид проникновения лекарственного вещества через поры или каналцы в клеточной мембране в результате осмотической либо гидростатической разницы концентраций по обе стороны мембраны, осуществляется в основном в почках.

Фильтрация свойственна гидрофильным полярным химическим соединениям.

Применение лекарственных веществ

Применение лекарственных средств прямым образом зависит от пути введения их в организм. От этого зависят такие аспекты действия препарата, как скорость, степень выраженности, продолжительность, а следовательно, и эффективность самого препарата. Путь введения препарата зависит во многом от лекарственной формы, химической формулы лекарственного вещества, но и, наоборот, путь введения во многом определяет степень выраженности и характер действия лекарственного вещества.

Все пути введения лекарственных средств можно условно поделить на **энтеральные пути введения**, т. е. поступающие в организм непосредственно через пищеварительный тракт (пероральный, сублингвальный, трансбуккальный, в двенадцатиперстную кишку, ректальный) и **парэнтеральные**, т. е. любыми иными путями, кроме как через пищеварительный тракт.

Пероральный путь введения можно без сомнения отнести к наиболее часто используемому и простому пути введения лекар-

ственных веществ, причем всасывание лекарственного вещества может происходить на любом уровне желудочно-кишечного тракта.

При пероральном пути введения вещества всасывание из тонкой кишки может происходить с различной скоростью, которая зависит от pH среды, состояния слизистой оболочки, моторики, количества и качественной характеристики содержимого кишечника.

При сублингвальном способе введения препараты оказывают общее действие в течение довольно короткого промежутка времени, так как минует желудочно-кишечный тракт, а всасывание вещества происходит за счет поступления через кровеносные сосуды языка.

При этом препараты оказывают более выраженное действие, так как при первом пассаже лекарственное вещество не проходит через печень.

При введении препарата в двенадцатиперстную кишку довольно быстро создается высокая концентрация лекарственного препарата, без развития побочных эффектов со стороны других органов и систем.

При **ректальном** применении препарата в суппозиториях или в лекарственных клизмах достигается довольно высокая концентрация вещества в крови благодаря тому, что большая часть вещества минует печень и не подвержена разрушающему воздействию ферментов желудочно-кишечного тракта.

Необходимо отметить, что на абсорбцию лекарственных веществ из желудочно-кишечного тракта в кровяное русло влияют разнообразные факторы: кинетика препарата, особенности и вид лекарственной формы для приема внутрь, площадь абсорбции и способ поступления препарата, присутствие в желудочно-кишечном тракте ряда других препаратов или пищевых продуктов, влияющих на абсорбцию лекарства, моторика различных отделов желудочно-кишечного тракта, способы введения лекарства.

К парентеральным путям введения относят традиционно внутривенный и внутриартериальный, внутримышечный, подкожный, интратеральный, внутривентральный, ингаляционный, субарахноидальный, субокципитальный и др.

При введении препаратов **внутривенно и внутриартериально** достигается немедленный эффект. Данный метод введе-

ния позволяет четко дозировать лекарства, но непригоден для применения масляных и гидрофобных лекарств.

Внутривенный способ имеет неоспоримые преимущества перед другими способами в связи с быстрым наступлением эффекта, а также максимальную биодоступность.

При данном способе введения возможны несколько вариантов: однократное, дробное, капельное, а также инфузионное. Внутривенно нельзя вводить масляные растворы и нерастворимые соединения в связи с возможностью эмболии. Средства с раздражающим действием могут привести к развитию тромбоза, тромбофлебита.

Внутримышечный и подкожный способы несколько уступают внутривенному способу введения лекарственного вещества. При данном способе не следует вводить вещества, обладающие выраженным раздражающим действием, так как это может быть причиной воспалительных реакций, инфильтратов и даже некроза.

Интрастернальный (внутригрудинный) способ введения обычно используют при отсутствии возможности внутривенного введения, данный способ наиболее часто применяется при лечении детей, ослабленных лиц старческого возраста.

Внутрибрюшинно препараты вводят нередко во время брюшно-полостных операций.

Интраплевральный способ применяется наиболее часто при заболеваниях легких.

Ингаляционный путь — оптимальный способ введения газообразных и летучих соединений, так как они быстро проникают в легкие, которые являются обширной зоной абсорбции в связи с большой площадью поверхности и обильным кровоснабжением. Данный способ применяется для введения таких лекарственных форм, как порошки и аэрозоли.

Субарахноидальный, субдуральный, субокципитальный способы введения применяют для группы лекарственных средств, плохо проникающих через гематоэнцефалический барьер, поэтому для развития лечебного эффекта их вводят непосредственно под мозговые оболочки.

Биотрансформация, метаболизм лекарственных средств

Часть лекарственных средств действует в организме и выводится в неизмененном виде, а часть подвергается в организме биотрансформации. В биотрансформации лекарственных средств важнейшая роль принадлежит микросомальным ферментам печени. Можно выделить два основных направления биотрансформации лекарственных веществ — метаболическую трансформацию и конъюгацию.

Под *метаболической трансформацией* понимают окисление, восстановление или гидролиз поступившего лекарственного вещества микросомальными оксидазами печени либо других органов.

Под *конъюгацией* понимают биохимический процесс, сопровождающийся присоединением к лекарственному веществу или его метаболитам различного рода химических группировок или молекул эндогенных соединений.

При описанных процессах лекарственные средства, поступающие в организм, превращаются в более водорастворимые соединения. Это, с одной стороны, может привести к изменению активности, а с другой — к выведению этих веществ из организма.

В результате метаболической трансформации и конъюгации лекарственные средства обычно изменяются, либо же совсем лишаются своей фармакологической активности.

Одним из видов биотрансформации является физико-химическое связывание лекарственных веществ с белками плазмы, что приводит к снижению концентрации в тканях препарата. Вещество, претерпевшее такую трансформацию с белком, также лишается своей специфической активности, но по мере высвобождения лекарственного вещества из конгломерата с белком происходит поддержание терапевтической концентрации в крови, а также возможно пролонгирование эффекта.

Выведение лекарственных средств из организма

Лекарственные средства, а также их метаболиты и конъюгаты в основной своей массе выделяются либо с мочой, либо с желчью, доля выделения другими путями сравнительно мала.

Выведение лекарственных веществ в большой степени зависит от процесса их обратного всасывания в почечных канальцах. Неполарные лекарственные средства реабсорбируются главным образом путем простой диффузии, полярные соединения намного хуже реабсорбируются из почечных канальцев.

Многие лекарственные препараты в значительном количестве видоизменяются в печени и экскретируются с желчью в кишечник, откуда большая часть выводится с калом, а оставшаяся — повторно всасывается с последующим повторным выделением в кишечник. Данное явление получило название гепатокишечной циркуляции.

Легкими выводятся в основном газообразные и многие летучие вещества с маленькой молекулярной массой. Молочными железами в период лактации также могут выводиться вещества.

Для точной характеристики и описания процессов элиминации применяют различные параметры.

Константа скорости элиминации — важный показатель, показывающий скорость удаления веществ из организма.

Период полуэлиминации — показатель, отражающий время, необходимое для понижения концентрации вещества на 50% в крови по сравнению с введенной дозой.

Клиренс выведения лекарственного вещества — параметр, отражающий скорость очищения плазмы крови от лекарственного вещества.

Виды действия лекарственных веществ

Фармакологическое действие лекарственных веществ может быть разнообразным, но механизм этого действия можно условно разделить на местные и резорбтивные виды.

Местное действие вещества возникает непосредственно на месте его применения. Истинно местное действие наблюдается довольно редко.

Резорбтивное действие вещества основано на том, что его эффект развивается только после и по причине его всасывания

в кровотока и затем поступления в ткани. В основе взаимодействия лекарственного вещества с организмом лежит взаимодействие с каким-либо субстратом. Данное взаимодействие может носить двоякий характер: рецепторный и нереперторный (например, нейтрализация содой соляной кислоты в желудке, взаимодействие лекарственного вещества (антибиотика) со структурами микроорганизма).

Действие осуществляется благодаря взаимодействию лекарственного вещества с определенным типом специфического либо неспецифического рецептора (ионными каналами, ферментами, транспортными системами и генами), среди которых можно выделить несколько основных типов, как то: н-холинорецепторы, м-холинорецепторы, адренорецепторы, ГАМК-реперторы, G-белки, реперторы влияния на транскрипцию ДНК.

Рецептор — это активная группировка макромолекул восприимчивого субстрата, связывание с которой лекарственного вещества повлечет за собой те или иные метаболические сдвиги.

Аффиность — способность вещества связываться со своим рецептором.

Аффинитет — сродство рецептора и лекарственного вещества.

Лиганд — вещество, взаимодействующее со специфическим рецептором.

При местном и резорбтивном действии лекарственные средства могут оказывать два вида влияния: либо прямое (реализуется на месте непосредственного контакта), либо рефлексорное (посредством рефлексорных связей).

Избирательно действующее вещество — вещество, взаимодействующее только с функционально равнозначными рецепторами по принципу комплементарности с определенной локализацией и не влияющее на иные рецепторы.

Неизбирательно действующее вещество — вещество, взаимодействующее с неравнозначными рецепторами различной локализации, вызывая разнообразные фармакологические эффекты.

Дозировка лекарственных веществ, аспекты применения лекарственных веществ

Степень действия лекарственных средств определяется их дозой. Скорость развития эффекта, его выраженность, продолжительность, характер можно регулировать путем изменения дозы лекарственного вещества.

Доза лекарственного препарата (разовая) — количество вещества на 1 прием.

Доза может быть рассчитана как на однократный прием, так и на сутки (суточная доза). Доза измеряется в граммах или долях грамма.

Для более точной дозировки препаратов рассчитывают их количество на 1 кг массы тела.

Минимальная действующая доза (пороговая доза) — минимальная доза препарата, вызывающая фармакологический эффект.

Средняя терапевтическая доза — доза препарата, оказывающая у подавляющего большинства пациентов необходимое фармакотерапевтическое действие.

Токсическая доза — доза, вызывающая токсическое отравление.

Курсовая доза — доза препарата на курс лечения.

В случае повторного применения через какой-либо промежуток времени некоторых лекарственных средств действие может изменяться как в сторону нарастания эффекта, так и в сторону уменьшения его эффекта.

Увеличение эффекта ряда веществ связано с их способностью к кумуляции (накоплению).

Материальная кумуляция — материальное накопление в организме фармакологического вещества. Данное явление характерно для препаратов длительного действия. Наряду с этим накопление вещества может служить причиной развития токсических эффектов. Имеется также понятие **функциональной кумуляции**, при кото-

рой накапливается не вещество, а эффект. Кроме эффекта, при применении препаратов может наблюдаться привыкание.

Толерантность — это снижение эффективности веществ при их повторном применении.

Тахифилаксия — своего рода привыкание, возникающее очень быстро.

Лекарственная зависимость — непреодолимое стремлением к приему вещества обычно с целью повышения настроения, улучшения самочувствия, устранения неприятных переживаний и ощущений, в том числе возникающих при отмене веществ, вызывающих лекарственную зависимость. Различают психическую и физическую.

Психическая лекарственная зависимость проявляется лишь эмоциональным дискомфортом, связанным с прекращением введения препарата.

Физическая лекарственная зависимость (синдром абстиненции) — состояние, проявляющееся разнообразными соматическими нарушениями, связанными с расстройством функций многих систем организма вплоть до смертельного исхода.

Взаимодействие лекарственных средств

При одновременном применении одним пациентом нескольких препаратов возможно их взаимодействие с изменением степени выраженности и характера основного эффекта, его продолжительности и появление иных эффектов. Фармакологическое взаимодействие возможно с изменением фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств.

Физико-химическое взаимодействие лекарственных средств

Усиление или сочетание (потенцирование) фармакологического эффекта препарата — явление, при котором комбинации различных лекарственных средств позволяют повысить эффективность лечения каким-либо препаратом при той же дозировке.

Неблагоприятное взаимодействие (фармакологическая несовместимость) — явление несовместимости лекарственных средств, проявляющееся ослаблением, изменением характера, либо полной утратой фармакотерапевтического эффекта и усилением побочного или токсического действия.

Фармакологическое взаимодействие препаратов — явление, при котором одно вещество изменяет фармакокинетику или фармакодинамику другого фармакологического компонента, что может быть связано с нарушением всасывания, биотрансформации, транспорта, депонирования и выведения одного из веществ. Фармакодинамический тип есть результат прямого или косвенного взаимодействия веществ на уровне рецепторов.

В том или ином случае фармакологический эффект может изменяться как количественно, так и качественно. Фармакодинамический тип взаимодействия отражает взаимодействие на уровне фармакодинамики веществ.

Синергизм — взаимодействие веществ, сопровождающееся усилением конечного эффекта, что может быть результатом суммирования или потенцирования эффектов.

Суммированный (аддитивный) эффект — превышение общего эффекта.

Фармакологический антагонизм — способность одного вещества уменьшать эффект другого.

Фармакологический синергоантагонизм — явление, при котором одни эффекты комбинируемых веществ усиливаются, а другие ослабляются.

Факторы, влияющие на эффекты от действия лекарственных средств

Фармакокинетические факторы — факторы, которые определяются самой природой препарата. От данных особенностей зависят такие факторы, как скорость всасывания препарата, распределение в организме, а в конечном итоге и выраженность фармакологического эффекта.

Возрастные факторы наличие различной чувствительности организма к одному и тому же препарату в разные возрастные периоды, что связано с функциональным состоянием органов и систем.

Половой фактор проявляется в том, что выявляется различная фармакологическая чувствительность у мужчин и женщин к определенным лекарственным препаратам, что можно объяснить разным гормональным фоном, различиями в психическом поведении и многими другими факторами.

Генетические факторы могут определять различную чувствительность к препарату, а также возможное повышение чувствительности либо отсутствие фармакологического эффекта в связи с определенной генной структурой. Выяснение роли генетических факторов в реакции организма на лекарственные средства является **фармакогенетикой**. Состояние организма определяют различия в действии лекарственного препарата на организм. При этом могут изменяться такие параметры, как прочность связывания с белками, биодоступность препарата, распределение. Значение суточных ритмов проявляется в том, что в зависимости от времени суток действие лекарственных веществ может изменяться не только количественно, но и качественно. Это объясняется различной активностью нервной системы и эндокринных желез в разные фазы бодрствования и сна, что определяет чувствительность организма к различным лекарственным веществам. Данными аспектами занимается **хронофармакология**. Самовнушаемость больных (эффект плацебо) — возможное изменение степени активности препарата в зависимости от психологического настроения.

Плацебо обычно представляет собой индифферентное вещество в лекарственной форме, имитирующей определенное фармакологическое или лекарственное средство.

Эффекты от действия лекарственных веществ

Фармакологические эффекты от действия лекарственных веществ довольно разнообразны. Среди них условно можно выделить по значимости фармакологического эффекта основные и побочные (неосновные), а по природе эффекта — физиологические и биохимические.

Все данные фармакологические эффекты необходимо рассматривать только строго индивидуально в каждом конкретном клиническом случае.

Основным называют ожидаемый эффект, который при применении определенного лекарственного средства ожидается у конкретного больного, на который ориентируется лечащий врач.

Неосновным (побочным) называют дополнительный фармакологический эффект, присущий конкретному лекарственному средству, развитие которого у данного больного является необязательным, а возможно, и нежелательным. Выделяют также **физиологический эффект**, при котором лекарства влияют на физиологические функции организма, а также биохимический, при котором изменения происходят на уровне биохимических процессов.

Виды фармакотерапии

Этиотропная терапия — вид фармакотерапии, направленный на устранение причины болезни, этиологического фактора. Идеальным примером в данном случае является применение антимикробных средств либо антидот-терапии при различного рода отравлениях.

Патогенетическая фармакотерапия — вид фармакотерапии, направленный на купирование и возможное устранение болезни путем воздействия на механизмы развития заболевания. К данной группе препаратов относится большинство лекарственных средств.

Симптоматическая терапия — вид фармакотерапии, направленный на ликвидацию либо купирование отдельных проявлений, симптомов болезни.

Заместительная фармакотерапия — вид терапии, применяемый при недостатке естественных веществ. К средствам данной группы относятся различного рода гормональные, ферментные препараты.

Профилактическая терапия — вид фармакотерапии, проводимый с целью предупреждения развития того или иного заболевания. В отдельной группе препаратов находятся вакцины.

Глава 3

ХРАНЕНИЕ ЛЕКАРСТВ В АПТЕКЕ

Общие правила хранения лекарственных веществ

Порядок хранения лекарственных средств и изделий медицинского назначения регламентирован Приказом Министерства здравоохранения РФ от 13.11.1996 г. № 377.

Соблюдение утвержденной Инструкции позволяет обеспечить сохранение высокого качества лекарств и создать безопасные условия труда фармацевтов при работе с ними.

Особое внимание уделяют хранению, выписыванию, учету и отпуску ядовитых и наркотических средств.

Правильное хранение лекарств основано на правильной и рациональной организации складирования, строгом учете его движения, регулярном контроле сроков годности лекарств.

Очень важно также поддерживать оптимальную температуру и влажность воздуха, соблюдать защиту определенных препаратов от света.

Нарушение правил хранения лекарств может привести не только к снижению эффективности их действия, но и нанести вред здоровью.

Чрезмерно длительное хранение лекарств (даже при соблюдении правил) недопустимо, так как изменяется фармакологическая активность препаратов.

Важным условием хранения является систематизация лекарств по группам, видам и лекарственным формам.

Это позволяет избежать возможных ошибок из-за сходства названий лекарств, упростить поиск препаратов и контроль срока их годности.

Наркотические лекарственные средства (список А) должны храниться в сейфах или в железных шкафах с надежным запором. Отпечатанный список ядовитых лекарственных средств хранится в шкафу с указанием высших разовых суточных доз.

Рекомендуется регистрировать взятие препаратов и их остаток.

Комнаты и сейфы с наркотическими и особо ядовитыми средствами должны иметь сигнализацию, на окнах должны быть металлические решетки.

Запас ядовитых и наркотических лекарственных средств не должен превышать общего норматива товарных запасов, установленного для данной аптеки.

Лекарственные средства из списка Б хранят в запирающихся шкафах с указанием перечня препаратов и высших разовых и суточных доз.

Инструкция по организации хранения лекарственных средств и изделий медицинского назначения распространяется на все аптеки и аптечные склады.

Оборудование помещений хранения должно обеспечивать сохранность лекарств. Эти помещения обеспечиваются противопожарными средствами, в них поддерживаются необходимые температура и влажность воздуха. Проверка параметров влажности и температуры проводится 1 раз в сутки. Термометры и гигрометры закрепляются на внутренних стенах вдали от нагревательных приборов на расстоянии 3 м от дверей и 1,5 м от пола. Для регистрации параметров температуры и относительной влажности в каждом отделе заводится карта учета.

Большую роль играет чистота воздуха помещений хранения лекарств, для этого они должны быть оборудованы приточно-вытяжной вентиляцией или в крайнем случае форточками, фрамугами, решеточными дверьми.

Обогревание помещения должно осуществляться приборами центрального отопления, исключается использование газовых приборов с открытым пламенем или электрических приборов с открытой спиралью.

Если аптеки расположены в климатических зонах с резкими колебаниями температуры и влажности, их оборудуют кондиционерами. В помещениях хранения лекарств должно быть достаточное количество шкафов, стеллажей, поддонов и т. д. Стеллажи должны находиться на расстоянии 0,5—0,7 м от наружных стен, не менее 0,25 м от пола и 0,5 м от потолка. Расстояние между стеллажами должно быть не менее 0,75 м, проходы должны быть хорошо освещены. Чистота помещений аптек и складов обеспечивается влажной уборкой не реже 1 раза в день с применением разрешенных моющих средств.

Лекарственные средства размещаются в соответствии с токсикологическими группами.

Ядовитые, наркотические средства — список А. Это группа высокотоксичных лекарственных средств.

Их хранение и применение требуют соблюдения особой осторожности. Ядовитые лекарственные средства и средства, вызывающие лекарственную зависимость, хранят в сейфе. Особо ядовитые средства хранят во внутреннем отделении сейфа, запирающемся на замок.

Список Б — сильнодействующие лекарственные средства. Медикаменты списка Б и готовые средства, их содержащие, хранят в отдельных шкафах, запираемых на замок, с надписью «Б».

Хранение лекарств зависит от способа их применения (внутреннего, наружного), эти средства хранят отдельно.

Лекарства хранят в соответствии с агрегатным состоянием: жидкие находятся отдельно от сыпучих, газообразных и т. п.

Не рекомендуется держать рядом лекарственные средства, созвучные по названию, средства для внутреннего применения с очень различающимися высшими дозами.

Хранить раздельно по группам необходимо изделия из пластмассы, резины, перевязочные средства, изделия медицинской техники.

Не реже 1 раза в месяц необходимо осуществлять контроль внешних изменений лекарственных средств, состояния тары. Если тара повреждена, ее содержимое надо переложить в другую упаковку.

На территории аптеки или склада в случае необходимости проводятся мероприятия по борьбе с насекомыми и грызунами.

Хранение лекарственных средств и изделий медицинского назначения

В зависимости от физических и химических свойств лекарственных средств, воздействия на них факторов внешней среды они делятся на лекарства, требующие защиты от влажности, света, высыхания, повышенной и пониженной температуры, красящие и пахучие, дезинфицирующие средства.

Лекарства, хранящиеся в защищенном от света месте, — антибиотики, настойки, экстракты, витамины, кортикостероиды,

растительное сырье, нитросоединения, amino- и амидосоединения, производные фенола, фенотиазина.

Вышеуказанные средства хранят в таре из светозащитных материалов. Это металлическая тара, алюминиевая фольга, стеклянная тара оранжевого стекла, упаковка из материалов, окрашенных в черный, оранжевый или коричневый цвета. Помещение для хранения таких лекарств должно быть темным или с плотно закрывающимися дверцами. Эти средства можно хранить в плотно сбитых ящиках с хорошо пригнанной крышкой.

Особо чувствительные к свету препараты (прозурин, нитрат серебра и др.) хранят в стеклянной таре, оклеенной черной светонепроницаемой бумагой.

Защита лекарственных средств от влаги нужна таким гигроскопичным веществам и препаратам, как сухие экстракты, растительное сырье, соли азотистой, азотной, фосфорной кислот, антибиотики, ферменты.

Эти лекарственные средства хранят в сухом помещении в плотной таре из стекла, металла, алюминиевой фольги, пластмассы. Если гигроскопические свойства резко выражены, тара должна быть герметично укупоренной, залитой сверху парафином. Особого хранения требуют такие препараты, как жженный гипс и горчица в порошке, так как при повышенной влажности они теряют свои свойства и могут быть непригодными для применения. Гипс жженный хранят в плотно закрытой таре (желательно изнутри выложить полиэтиленовую пленку).

Горчичники хранят в пачках, уложенных в полиэтиленовую пленку или пергаментную бумагу. Эти пачки помещают в картонные коробки, оклеенные изнутри полимерной пленкой.

В защите от высыхания и улетучивания нуждаются такие летучие вещества, как спиртовые настойки, густые экстракты, жидкие спиртовые концентраты, эфирные масла, растворы аммиака, хлористого водорода, формальдегида, карболовой кислоты, спирт этиловый, перекись водорода, гидрокарбонат натрия, хлорамин В.

С целью защиты от высыхания и улетучивания лекарственные средства необходимо хранить в герметичной таре из стекла, металла, алюминиевой фольги в прохладном месте. Кристаллогидраты хранят в прохладном месте в герметично укупоренной таре из стекла, металла или толстостенной пластмассы при влажности воздуха 50—65%.

В защите от воздействия повышенной температуры нуждаются многие лекарства (антибиотики, гормональные препараты, гликозиды, витамины, мази на жировой основе, иммунобиологические препараты). В инструкции по применению препарата указана температура хранения: комнатная (+18—20°C), прохладная (+12—15°C). Иногда требуется низкая температура хранения (например, для АТФ — +3—5 °C).

Иммунобиологические препараты хранят отдельно по наименованиям, сериям, с учетом срока их годности. Температура хранения этих средств указана в инструкции. Не реже 1 раза в месяц иммунобиологические препараты подвергаются визуальному контролю.

Хранение антибиотиков обычно проводится при комнатной температуре в промышленной упаковке, если в инструкции нет других указаний.

Органопрепараты хранят в сухом прохладном и темном месте при температуре от 0 до ±15°C (если нет других указаний на этикетке).

В защите от действия пониженной температуры нуждаются растворы инсулина, 40%-ный раствор формальдегида и др.

Формалин следует хранить при температуре не ниже +9°C. Ледяную уксусную кислоту хранят при температуре не ниже +9°C. Медицинские жирные масла требуется хранить при +4—12°C (при появлении осадка масло в медицине не используется). Препараты инсулина разрушаются при замерзании.

К лекарствам, на которые влияют газы воздуха, относятся морфин и его производные ферменты, серосодержащие соединения, органопрепараты и ферменты, соли щелочных металлов, эуфиллин, едкий натр и едкий калий, окись магния и т. д.

Эти средства хранят в герметичной, по возможности заполненной доверху таре из непроницаемых для газов материалов в сухом помещении.

Особых условий хранения требуют соли барбитуровой кислоты, их хранят в герметичной таре из непроницаемых для паров воды и углекислого газа материалов.

Красящие и пахучие лекарственные средства и парфармацевтическую продукцию (такие как бриллиантовый зеленый, индигокармин, метиленовый синий) хранят в специальном шкафу

в плотно укупоренной таре отдельно по наименованиям. Для работы с веществами каждого наименования выделяют отдельные весы, шпатель, ступку и другой инвентарь.

Хранение готовых лекарственных средств проводится с учетом свойств составляющих их ингредиентов.

Готовые средства укладываются в упаковке этикеткой наружу. На шкафы и полки прикрепляется стеллажная карта, в которой отражены наименование лекарства, серия и срок годности.

Такая карта заводится на каждую вновь поступившую серию, что позволяет осуществлять контроль своевременной ее реализации.

В отделе должна находиться картотека по срокам годности препаратов.

Лекарственные средства с истекшим сроком годности хранятся отдельно и подлежат переконтролю (после получения результатов анализа).

Таблетки и драже необходимо хранить отдельно от других средств в заводской упаковке в сухом и при необходимости в защищенном от света месте.

Инъекционные препараты хранят в прохладном темном месте в шкафу или изолированном помещении.

Жидкие лекарственные формы (настойки, сиропы и др.) хранят в герметичной таре, наполненной доверху, в темном и прохладном месте. При выпадении осадка настойку можно отфильтровать. Она считается пригодной к применению после проверки ее качества.

Плазмозаменяющие и дезинтоксикационные растворы хранят отдельно при температур от 0 до +14°C в темном месте.

Экстракты подлежат хранению в стеклянной таре с навинчивающейся крышкой и пробкой с прокладкой в темном месте при температуре +12—15°C.

Линименты и мази подлежат хранению в темном и прохладном месте в хорошо укупоренной таре.

Температура хранения индивидуальная.

Суппозитории хранят в темном и прохладном месте.

Средства в аэрозольных упаковках хранятся преимущественно при температуре от +3 до 20°C в сухом и темном месте, вдали от отопительных приборов.

Эти препараты необходимо беречь от ударов и механических повреждений.

Лекарственное растительное сырье хранят в сухом, хорошо вентилируемом помещении в хорошо закрытой таре.

Резаное сырье должно находиться в тканевых мешках, порошки — в двойных мешках (многослойный бумажный — внутренний, тканевый — наружный), в картонных упаковках. Иногда допускается упаковка из полимерных материалов.

Листья наперстянки, почечный чай и другие гигроскопические травы и плоды хранят в стеклянной или металлической плотно укупоренной таре.

Растительное лекарственное сырье периодически контролируют согласно требованиям Государственной фармакологии.

Если сырье поражается плесенью, вредителями или теряет нормальную окраску и запах, его или бракуют, или (после переработки) используют.

Более строгими являются сроки хранения и контроля у растительного сырья, содержащего сердечные гликозиды.

Дезинфицирующие средства хранят в прохладном темном месте, в герметично укупоренной таре, вдали от хранения пластмассовых, металлических и резиновых изделий, от помещений получения дистиллированной воды.

Существуют *особенности в хранении изделий медицинского назначения*. Так, резиновые изделия необходимо хранить в темном месте при температуре от 0 до +20°C, беречь от механических повреждений, агрессивных веществ (формалина, лизола и т. д.). Сохранению эластичности резины способствует углекислый аммоний, сосуды с которым рекомендуется ставить в шкафах и помещениях для хранения резиновых изделий. Чтобы изделия не сдавливались, нельзя укладывать их в шкафы в несколько слоев.

Шкафы для резиновых изделий и парафармацевтической продукции должны иметь плотно закрывающиеся дверцы, гладкую внутреннюю поверхность. Жгуты, зонды хранятся в подвешенном состоянии на съемных вешалках, расположенных под крышкой шкафа. Резиновые грелки, накладные круги, пузыри для льда хранят слегка надутыми. Съемные резиновые части приборов необходимо хранить отдельно. Эластичные катетеры, перчатки, бужи, резиновые бинты, напальчники хранят в плотно закрытых коробках, пересыпав тальком. Резиновые бинты пересыпают тальком по всей поверхности и хранят в скатанном виде.

Отдельно хранят прорезиненную ткань в рулонах, горизонтально подвешенную на стойках. Можно хранить ее на полках, уложенной не более чем в 5 рядов. Эластичные лаковые бужи, катетеры, зонды хранят в сухом месте. Изделия бракуются, если появляется их клейкость и размягчение.

При затвердении резиновых перчаток их помещают в теплый 5%-ный раствор аммиака на 15 мин, затем их разминают и держат 15 мин в 5%-ном водно-глицериновом растворе с температурой +40—50°C.

Пластмассовые изделия хранят в темном проветриваемом помещении на расстоянии не менее 1 м от отопительных приборов, с относительной влажностью воздуха не выше 65%. Выключатели и электроприборы должны быть противопожарного исполнения.

Хранить перевязочные средства и вспомогательные материалы необходимо в сухом проветриваемом помещении. Шкафы, стеллажи и поддоны для хранения должны быть выкрашены изнутри светлой масляной краской. Периодически их надо протирать растворами дезинфицирующих средств (например, 0,2%-ным раствором хлорамина).

Стерильные бинты, салфетки и вата хранятся в заводской упаковке. Нестерильный перевязочный материал хранят на стеллажах упакованным в плотную бумагу или в мешки.

Вспомогательный материал (бумажные капсулы, фильтровальную бумагу) хранят в заводской упаковке в отдельных шкафах в строго гигиенических условиях. После вскрытия упаковки материал хранят в пакетах из бумаги или полиэтилена или в мешках из крафт-бумаги.

Металлические изделия медицинской техники, в том числе хирургические инструменты, хранят в сухих помещениях при комнатной температуре.

Недопустимо резкое колебание температуры и влажности воздуха в помещении хранения. Относительная влажность воздуха должна быть не выше 60% (редко 70%).

Металлические изделия, не имеющие антикоррозийной смазки, необходимо обработать тонким слоем вазелина. Такие инструменты необходимо хранить, завернув в парафиновую бумагу. Брать инструменты надо марлевой салфеткой или пинцетом.

Скальпели и ножи во избежание затупления хранят в специальных пеналах ящиков.

Хранить хирургические инструменты надо по наименованиям. Это удобно для их отпуска и контроля.

Медные (латунные), оловянные изделия смазывания не требуют.

Если появляется ржавчина на окрашенных изделиях из железа, ее удаляют, и изделие вновь красят.

Изделия из серебра и нейзильберные инструменты нельзя хранить вместе с серой, резиновыми изделиями, так как их поверхность может почернеть.

Медицинские пиявки должны храниться в светлой и чистой комнате без запаха лекарств и парфюмерии. Пиявки могут погибнуть из-за резкого колебания температуры. Их содержат в широкогорлых стеклянных банках (на 50—100 пиявок требуется около 3 л воды). Сверху банку накрывают плотной бязевой салфеткой или двойным слоем марли и туго обвязывают, иначе пиявки разползутся.

Пиявки должны содержаться в чистой воде без хлора, перекисных соединений, солей тяжелых металлов. Воду необходимо менять ежедневно, заготавливая ее за 2 суток до применения. Перед сменой воды необходимо промыть банку изнутри, затем слить воду через марлю. Банку заливают чистой водой на 1/3. Если пиявки становятся вялыми, воду необходимо менять 2 раза в день.

Хранение лекарственных средств и изделий медицинского назначения, обладающих огнеопасными и взрывоопасными свойствами, регламентируется Приказом № 318 от 05.11.1997 г.

Соблюдение этого Приказа позволяет предотвратить пожары и несчастные случаи, создает безопасные условия труда. Настоящая Инструкция должна соблюдаться всеми аптечными организациями.

Поступающий на работу новый сотрудник обязательно должен быть ознакомлен с этой Инструкцией, с правилами хранения сжатых газов и взрывоопасных веществ. Он должен соблюдать технику безопасности, пожарную безопасность и уметь оказать первую помощь при несчастном случае. Проверка знаний сотрудников по вышеуказанным вопросам должна проводиться не реже 1 раза в год комиссией из 3 человек. Результаты проверки оформляются протоколом.

В соответствии с требованиями Правил пожарной безопасности РФ 01-93 все аптеки должны иметь и хранить в установленном месте первичные средства тушения пожара. В помещениях хранения огнеопасных веществ должны быть инструкции о мерах противопожарной безопасности и планы эвакуации людей.

Огнеопасные и склонные к самовозгоранию при контакте с воздухом, водой, солнечными лучами вещества должны храниться изолированно. Влияние высоких температур и механических воздействий должно полностью исключаться.

Для легковоспламеняющихся средств должны быть отдельные хранилища или отсеки. Помещения должны иметь хорошую вентиляцию.

Полы складов и площадок для разгрузки должны быть ровными, прочными.

Стеллажи и поддоны для хранения огнеопасных и взрывоопасных веществ должны быть из несгораемого материала, прочными. Ширина стеллажей должна быть не более 1 м, расстояние от пола и стен — 0,25 м, проходы между ними — не менее 1,35 м.

Электроустановки монтируются в соответствии с нормативами.

Допускается хранение в аптеках не более 10 кг горючих жидкостей в несгораемых шкафах. К шкафу должен быть свободный доступ.

С особой осторожностью и тщательностью необходимо проводить прием, расфасовку и отпуск лекарственных средств со взрывоопасными свойствами.

Распределять товар по месту основного хранения надо сразу при его поступлении. Состояние укупорки тары заслуживает особого внимания.

Запрещается расфасовывать одновременно несколько взрывоопасных веществ в одном помещении. В конце рабочего дня необходимо вернуть оставшиеся вещества в помещения основного хранения. Помещения часто и тщательно проветриваются.

На дверях каждого помещения хранения и расфасовки нужно поместить яркие несмываемые надписи: «Взрывоопасно», «Огнеопасно», «Курить запрещается», «В случае пожара звонить ...».

Около входа на видном месте следует повесить табличку с надписью: «Ответственный за обеспечение пожарной безопасности Ф. И. О.». Ежедневно ответственное лицо осматривает помещения хранения в конце рабочего дня.

К взрывчатым веществам относится нитроглицерин.

К взрывоопасным веществам относятся перманганат калия, нитрат серебра.

К легковоспламеняющимся веществам относятся спирт, спиртовые настойки и растворы, скипидар, эфир, хлорэтил, клеол, органические масла, рентгеновские пленки.

К легкогорючим веществам относятся глицерин, сера, перевязочный материал, растительное сырье, растительные масла.

Хранить легковоспламеняющиеся и горючие жидкости следует отдельно от других веществ в хорошо укупоренной таре из стекла или металла.

Нагревание должно осуществляться на водяных банях или на плитах с закрытой спиралью.

Большие бутылки, баллоны можно хранить на стеллажах в 1 ряд по высоте, на расстоянии от отопительных приборов не менее 1 м.

Заполнять тару легковоспламеняющейся жидкостью можно не более чем на 90% объема.

Спирты в больших количествах хранят в металлических емкостях, заполняя не более 75% объема.

Запрещается совместное хранение легковоспламеняющихся веществ с кислотами (особенно серной и азотной), сжатыми газами, перевязочным материалом, серой, перманганатом калия.

Эфир для наркоза и эфир медицинский следует хранить в заводской упаковке в прохладном темном месте вдали от нагревательных приборов.

Особую осторожность следует соблюдать при погрузке, переноске и фасовке легковоспламеняющихся жидкостей, важна герметичность тары.

Тару, освобожденную от жидкостей, на некоторое время надо оставлять открытой.

Взрывоопасные вещества требуют особых условий хранения. Емкости с веществами должны быть плотно закрытыми.

Нитрат серебра нужно хранить изолированно в чистом помещении не более 50 г в аптеке и до 5 кг — на складах.

Калия перманганат взрывоопасен при контакте с серой, пылью, спиртом, эфирами, глицерином, органическими веществами. Хранят его в жестяных барабанах в отдельном отсеке (на складах), в штанглассах с притертыми пробками.

Раствор нитроглицерина хранят в небольших сосудах в темном прохладном месте. Осторожность необходимо соблюдать при перемещении посуды с нитроглицерином и развешивании

препарата. Попадание на кожу небольшого количества нитроглицерина может вызвать отравление (сильные головные боли).

Запрещается хранение взрывоопасных веществ с кислотами и щелочами.

Баллоны с легковоспламеняющимися жидкостями переносить необходимо вдвоем в приспособленных корзинах или клетях с исправными ручками.

Хранение азотной и серной кислот требует особой осторожности: необходимо исключить контакт с древесиной, соломой и другими веществами органического происхождения.

**КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВ.
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ**

Контроль качества лекарств

Качество лекарственных средств определяется нормативно-технической документацией. Нормативно-техническая документация включает Государственную фармакологию РФ, сертификат соответствия, санитарно-эпидемиологическое заключение, регистрационное удостоверение. Государственная фармакология РФ (ГФ) рекомендует качество лекарственных средств, определяемых как официальное. Помимо официальных препаратов, существуют и нефармакантные препараты. Качество нефармакантных препаратов определяют: сертификат соответствия, санитарно-эпидемиологическое заключение, регистрационное удостоверение. Государственная фармакология РФ представляет собой собрание обязательных общегосударственных стандартов и положений, определяющих качество лекарственных препаратов. Государственная фармакология РФ носит законодательный характер. Фармакология написана для лиц, прошедших специальную подготовку, имеющих квалификацию, поэтому материал в ней изложен по существу, без лишних подробностей. ГФ XI состоит из нескольких частей: вводной, двух основных («Препараты» и «Общие методы физико-химического, химического и биологического исследования») и приложения. Вводная часть включает правила пользования ГФ XI, списки новых лекарственных средств, перечень ядовитых и сильнодействующих препаратов и др.

Глава «Препараты» содержит требования к качеству лекарства, во второй части «Общие методы физико-химического, химического и биологического исследования» излагаются вышеуказанные исследования.

Непосредственный контроль качества лекарственных средств, изготавливаемых аптеками, а также лекарственных препаратов, поступающих от поставщиков, осуществляет контрольно-аналитическая лаборатория.

Контрольно-аналитическая лаборатория является учреждением здравоохранения, организуется Главным аптечным управлением Министерства здравоохранения и социального развития РФ.

Различают *три категории контрольно-аналитических лабораторий* (в зависимости от количества производимых анализов):

- 1) при количестве анализов, равном 4 000 в год, — I категория;
- 2) от 900 до 4 000 анализов в год — II категория;
- 3) до 900 анализов в год — III категория.

Контрольно-аналитическая лаборатория имеет угловой штамп и круглую печать с указанием своего наименования.

Кроме того, лаборатория имеет соответствующее оборудование согласно утвержденным требованиям (аппаратуру, инвентарь, реактивы для клинических анализов, научную и справочную информацию по фармации и Государственную фармакологию).

Контрольно-аналитические лаборатории организуют контрольно-аналитические кабинеты при аптеках, а также аналитические столы. Контрольно-аналитические кабинеты организуются в аптеках, имеющих 200 000 экземпляров экстенпоральной рецептуры.

Аналитические столы организуются в аптеках, где в штате состоят управляющий аптекой и 2 фармацевта.

Контроль качества лекарственных средств проводится на всех стадиях аптечной работы под наблюдением ответственных лиц.

При этом используются следующие виды внутриаптечного контроля.

1. Предупредительный контроль.

Предупредительные мероприятия включают:

- 1) соблюдение санитарного режима в аптеках (включая дезинфекцию, контроль качества мытья лабораторной посуды);
- 2) систематическую проверку исправности и точности весовых приборов, аппаратов;
- 3) систематический инструктаж аптечных работников, изготавливающих лекарства, и проверку их работы;
- 4) создание необходимых условий хранения лекарственных средств и контроль сроков их хранения;

- 5) строгий контроль выполнения правил технологии изготовления лекарств;
- 6) соблюдение правил хранения и отпуска наркотических, ядовитых и сильнодействующих лекарств (на обратной стороне рецепта рецептар-контролер пишет количество выданного вещества, расписывается в выдаче наркотического, ядовитого или сильнодействующего вещества, а ассистент — в приеме соответствующего препарата).

2. Контролирование путем опроса.

Провизор-технолог называет первый ингредиент, входящий в состав лекарства, после этого ассистент называет остальные ингредиенты и их количество. Контроль с помощью устного опроса проводится сразу после приготовления лекарств. Помимо данного способа проверки, можно пользоваться немым видом контроля — проверкой соответствия прописи рецепта записям ассистента на контрольном талоне. Заполнение талонов производится по памяти после приготовления лекарства с указанием номера рецепта и данными ассистента.

3. Органолептический контроль-оценка вкуса, запаха, цвета и однородности смеси.

Оценка привкуса и запаха по СанПину:

- 1) отсутствие запаха и привкуса — 0 баллов;
- 2) минимальная величина, которую определяет опытный одоратор — 1 балл;
- 3) величина, которую определяет потребитель при акцентировании на этом его внимания — 2 балла;
- 4) величина, которую отчетливо определяет потребитель, но уровень потребления не снижается — 3 балла;
- 5) произвольное снижение уровня потребления — 4 балла;
- 6) величина, вызывающая у человека чувство отвращения — 5 баллов.

На вкус проверяют лекарства для внутреннего употребления по усмотрению контролера.

4. Физический контроль — проверка общего веса и отдельных доз на выборку несколько раз в течение дня.

5. Качественный анализ.

Суть заключается в подтверждении подлинности лекарственного средства или отдельных ингредиентов, входящих в его состав.

6. Химический контроль.

Суть его состоит в подтверждении подлинности качественного и количественного состава многокомпонентных препаратов методом экспресс-анализа.

Такой контроль производится с помощью периодического изъятия экстермпоральной продукции и внутриаптечных заготовок. Изъятие лекарственных препаратов осуществляется работниками лабораторий и представителями здравоохранения при участии управляющего аптекой. Изъятию подлежат медикаменты, состоящие из 1—2 и более ингредиентов, концентраты, полуфабрикаты. Результаты данной работы фиксируются в соответствующем журнале записей с подписью проверявшего и указанием даты.

Наиболее практичный экспресс-метод количественного анализа — рефрактометрический. Сущность состоит в вычислении концентрации лекарственного препарата по значению приготовления исследуемого раствора и растворителя при одинаковой температуре.

Концентрацию раствора вычисляют по формуле:

$$X = n - n_0 / F,$$

где X — концентрация раствора (%);

n — значение преломления раствора;

n_0 — значение преломления дистиллированной воды;

F — фактор значения преломления.

По этой формуле работают с однокомпонентными растворами.

Для двухкомпонентного раствора с целью подсчета содержания второго компонента используется следующая формула:

$$X = n - (n_0 + C_1 \times F_1) / F_n,$$

где X — содержание определенного ингредиента (%);

n — значение преломления раствора;

n_0 — значение преломления дистиллированной воды;

C_1 — концентрация препарата, полученного химическим способом (%);

F_1 — фактор значения преломления раствора препарата, полученного химическим способом;

F_n — фактор значения преломления раствора определяемого ингредиента.

Соответственно для многокомпонентных растворов используется такая формула:

$$X = n - (n_0 + C_1 \times F_1 + C_2 \times F_2 + \dots) / F_n,$$

где X — содержание определенного ингредиента;

n — значение преломления раствора;

n_0 — значение преломления дистиллированной воды;

F_n — фактор значения преломления раствора определяемого ингредиента;

C_1, C_2 — концентрации препаратов, полученных химическим способом (%);

F_1, F_2 — факторы значений преломления растворов препаратов, полученных химическим способом.

Для количественного анализа используется также объемный метод, представляющий собой точное вычисление объемов растворов веществ в эквивалентном количестве с известной концентрацией одного из них. Процент необходимого компонента вычисляют по формуле:

$$X = A \times K \times T \times 100 / H,$$

где X — концентрация раствора (%);

A — количество израсходованного титрованного раствора;

K — поправочный коэффициент;

T — титр исследуемого вещества;

H — навеска для титрования.

При пересчете на граммы исследуемого вещества пользуются следующей формулой:

$$X = A \times K \times T \times B / H,$$

где X — количество вещества;

A — количество израсходованного титрованного раствора;

K — поправочный коэффициент;

T — титр исследуемого вещества;

H — навеска для титрования;

B — общая масса лекарственного препарата.

Для жидких лекарственных средств используется метод определения количества исследуемого вещества с помощью тестирования, т. е. к определенному объему изучаемого раствора добав-

ляют какой-либо индикатор, после чего титруют стандартным раствором (например, 0,1 N раствор NaOH). По количеству израсходованного титранта вычисляют непосредственно содержание исследуемого вещества в растворе.

Приблизительный объем титранта можно подсчитать по формуле:

$$V = m / T,$$

где V — количество израсходованного титрованного раствора (титранта);

m — масса исследуемого компонента (г);

T — титр (г/мл).

Полный химический анализ экстермпоральной продукции и внутриаптечных заготовок осуществляет аналитик аптеки. Кроме этого, *в обязанности аналитика входят:*

- 1) контроль исполнения правил внутриаптечного распорядка (качественный и количественный анализ различных медикаментов, достоверная запись анализов и т. д.);
- 2) контроль исполнения правил хранения лекарств в аптеке;
- 3) фиксирование неправильно изготовленных медикаментов в книге учета, доклады о допущенных ошибках при приготовлении лекарственных препаратов на совещаниях;
- 4) контроль исполнения правил дезинфекции и мытья аптечной посуды;
- 5) проверка качества нестойких и скоропортящихся лекарственных средств (нашатырно-анисовой каши, раствора йода, известковой воды и др.);
- 6) контроль состояния бюреточной системы и пипеток (сборки, чистоты);
- 7) контроль приготовления стерилизованных растворов, настоев, отваров и т. д.;
- 8) ежемесячный отчет о своей работе по общепринятой форме в двух экземплярах, один из которых отдается управляющему аптекой, а другой отправляется в контрольно-аналитическую лабораторию.

Аналитик в своей работе ориентируется на методические разработки контрольно-аналитических лабораторий и соблюдает административную субординацию по отношению к управляющему аптекой. С целью оценки качества медикаментов используются два термина: «удовлетворяет» и «не удовлетворяет» предписа-

ниям Государственной фармакологии и требованиям ГАПУ (Главного аптечного управления) Министерства здравоохранения РФ.

В контрольно-аналитических лабораториях все медикаменты делятся на две группы:

- 1) «доставленные в порядке надзора»;
- 2) «доставленные в порядке сомнения».

Медикаменты, «доставленные в порядке сомнения», в общий учет не включаются, рассматриваются отдельно.

Различают следующие *критерии неудовлетворительности*.

1. По подлинности — случайная замена препаратов; недостаток или, наоборот, лишний ингредиент медикамента, использование родственных препаратов без указания этого.

2. По физическим свойствам — недостаточная механическая переработка (растирание, измельчение, смешение) отдельных компонентов лекарств; наличие различных примесей (наполнителей).

3. По изменениям прописи по весу — неточность общего веса или веса отдельных ингредиентов, изменения в развеске.

Все изменения лекарств (количество, форма) указываются в сигнатуре. В противном случае лекарство считается неудовлетворительным.

Технические условия для промышленной медицинской продукции (медицинских изделий, медикаментов, готовых лекарственных форм, лекарственно-технического сырья) обеспечивает отдел технического контроля (ОТК). Данное подразделение осуществляет контроль качества доставленных на предприятие сырья и материалов.

Контрольно-аналитические лаборатории находятся в подчинении ОТК.

Таким образом, в обеспечении качества лекарственных препаратов участвуют разнообразные ведомства. В обязанности регламентирующего ведомства входят проверка соответствия медицинских препаратов установленным стандартом качества, соблюдение технических условий на производстве, требований, способствующих соответствию продуктов установленным стандартам вплоть до момента доставки к потребителю. Все это может быть претворено в жизнь только при наличии обязательного лицензирования продуктов, производителей. Любой продукт, предназначенный для введения в организм человека с диагностической или лечебно-профилактической целью, предложенный для продажи, подлежит контролю. Но в действительности этого не

происходит. Обязательные лицензии распространяются только на препараты, включенные в Национальный фармакологический справочник. Но в идеале контроль должен охватывать все медикаменты, поступающие на местные рынки сбыта. Целью системы лицензирования является обеспечение качества продукции, безопасности и эффективности. Лицензия представляет собой правовой документ, определяющий состав и форму продукта, его взаимозаменяемость, срок годности, упаковку и этикетки.

Для новых лекарственных средств существует допродажная проверка с помощью фармацевтических, биологических и клинических испытаний. Кроме того, надзор за новыми препаратами сохраняется и в послепродажный период путем контроля проявления их свойств. Клинические испытания проводятся лишь после официального разрешения соответствующих структур и только при условии соблюдения принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Права и обязанности регламентирующего ведомства определяются уставом и принятыми правилами. Права регламентирующего ведомства:

- 1) выдавать лицензии разнообразным структурам сбыта лекарств для обеспечения соответствия их работы установленным правилам;
- 2) выдавать и аннулировать лицензии на лекарственные средства в зависимости от их качества, эффективности и безопасности;
- 3) контролировать условия лицензии (состав и форму продукта, срок годности, упаковку и этикетки).

Регламентирующее ведомство для проработки большого объема документации имеет административные помещения и необходимое канцелярское обеспечение. Работа регламентирующего ведомства базируется на определении стандартов и осуществлении контроля. Предварительно, до выдачи лицензии на продукты, должна быть произведена техническая оценка.

Таким образом, *вся процедура включает три этапа:*

- 1) прием заявок от производителя;
- 2) заключение компетентной постоянной комиссии о возможности разрешения реализации продукта;
- 3) непосредственно выдачу лицензии (или отказ в ее выдаче), составление содержания лицензии.

Помимо критериев качества, безопасности и эффективности, существуют показатели затрат, обусловленные национальной политикой.

Лицензии выдаются на ограниченный срок. Рекомендуется их пересматривать каждые 5 лет. Фармакодинамические исследования проводятся в тех случаях, когда невозможно достоверно определить количество лекарственного средства в плазме либо моче, а также в тех случаях, когда концентрация препарата не отражает безопасность и эффективность в отношении организма человека. Фармакодинамические исследования проводятся на добровольных началах на здоровых и больных людях. При их проведении необходимо соблюдать условия, отвечающие требованиям высокоэффективной клинической практики (ВКП).

Требования при проведении исследований:

- 1) соответствие терапевтического эффекта данным заявки о препарате;
- 2) недопустимость максимального эффекта в ходе испытания, так как может возникнуть неточность различий между препаратами, используемыми в дозах, вызывающих максимальный или близкий к нему эффекты;
- 3) использование двойного слепого метода, фиксирование результатов посредством специального прибора с воспроизведением либо по шкале визуальных аналогов;
- 4) исключение после предварительного скрининга из испытания нереагирующих индивидов (в протоколе указываются критерии реагирования).

При невозможности изменения значимых фармакодинамических параметров используются клинические испытания.

Требования и методика клинических испытаний:

- 1) расчет интенсивности и начала появления ответной реакции организма на основании конечных результатов клинических испытаний;
- 2) определение масштаба допустимого диапазона на базе ситуационного анализа с учетом определенных клинических условий;
- 3) вычисление одностороннего доверительного интервала (задается определенная величина, на которую может отличаться исследуемый продукт от эталонного).

Для новых лекарственных средств должны быть установлены пределы варьирования биодоступности. Лицензия не выдается как на лекарственное средство с более низкой биодоступностью (исходя из критериев эффективности), так и с более высокой биодоступностью (исходя из соображений безопасности).

Четко обоснованных критериев для выбора эталонного продукта до сих пор не существует. Как правило, выбирают наиболее широко используемый медикамент на рынке сбыта.

Для определения пригодности материала, выбранного в качестве эталонного вещества, требуется строгая проверка. Проверка включает участие ряда независимых лабораторий. Для определения качества эталонных продуктов используются следующие две группы методов:

- 1) направленные на идентификацию вещества;
- 2) направленные на оценку чистоты.

Рассмотрим первую группу методов.

Идентификация проводится посредством специальных тестов, способных показать идентичность характерных свойств двух образцов. Для сравнений используется сопоставление спектров поглощения в инфракрасном свете, спектроскопия ядерного магнитного резонанса, спектрометрия или рентгеновская кристаллография.

Вторая группа методов используется при требованиях к чистоте. Методы определяются в зависимости от применения эталонных веществ. Чистота 99,5% и выше показана для эталонных веществ, предназначенных для применения в анализах. Основным критерий пригодности — это влияние, которое оказывают примеси на исследуемый в анализе параметр.

Методы определения чистоты эталонных веществ:

- 1) определяемые термодинамическими качествами самой системы;
- 2) требующие сопоставления с внешними стандартами.

К первой группе методов относятся анализ фазовой растворимости, дифференциальная сканирующая калориметрия, ко второй группе — хроматографический, спектрофотометрический методы, методы титрования, оптического вращения и др.

Эталонные вещества должны храниться в специальных контейнерах, защищающих их от влаги, света и кислорода. Храниться эти препараты должны при определенной температуре и влажности. Известно, что температура +5°C подходит для хранения большинства эталонных препаратов.

Лаборатории, в которых хранятся эти вещества, имеют специальную аппаратуру для повторных оценок.

Помимо регламентирующих и технических аспектов, контроль качества лекарственных препаратов включает юридическое обоснование. Структура обеспечения качества медикаментов должна иметь правовую основу, позволяющую претворять в жизнь эту

деятельность и устанавливать определенные нормы. Существуют правила приготовления, импорта и распространения лекарственных средств и фармацевтического сырья.

Регламентирующий аспект включает центральную административную службу, инспекционные подразделения и лабораторию контроля качества фармацевтических продуктов.

Главная цель на стадии изготовления — контроль соблюдения правил высокоэффективной практики производства, на стадии распределения главной целью являются оценка качества и контроль при транспортировке, хранении и ротации запасов.

Инспекционные службы определяют соответствие системы снабжения лекарственными средствами установленным правилам. Инспекционные службы проводят оценку деятельности как крупных фирм, так и различных точек сбыта.

Лабораторный контроль осуществляет тесты и анализы для определения соответствия фармацевтических препаратов заявленным спецификациям.

Технические аспекты обеспечения качества продукции включают определенные методы анализа с целью проверки целостности медикаментов и исходных материалов.

Определение качества по характеру может быть открытым и закрытым.

Открытое определение качества содержится в фармакопейных статьях.

Различают национальные фармакопеи, «Европейскую фармакопею», «*Compendium Medicamentorum*», «Международную фармакопею». Фармакопеи объединяют методику анализов.

Для определения идентичности фармацевтических препаратов и подтверждения чистоты применяются основные тесты. Основные тесты используются при отсутствии условий для полноценной оценки качества лекарственных препаратов. В случае отрицательного результата при проведении основных тестов необходимо полное аналитическое исследование.

Инспекция производственных учреждений нужна для обеспечения соблюдения правил производства. Инспектор проверяет все тонкости производства, начиная от исходного материала и заканчивая этикеткой. Контролируется каждая пара лекарственных препаратов путем случайной выборки образцов. Партия считается удовлетворяющей требованиям после соответствующих положительных результатов. Предложенный способ двойного контроля (изготовителя и государственного ведомства) распространяется на

чрезвычайно лабильные лекарственные препараты. Для продукции с постоянным качеством такой контроль не проводят. Для импортных медикаментов осуществляется такой же контроль, как для вышеописанных лекарственных препаратов.

Как уже упоминалось, на качество медикаментов оказывают влияние условия хранения. Известно, что у каждого лекарственного средства имеется определенный срок годности, но он существенно сокращается при неудовлетворительных условиях хранения. Необходимо контролировать соблюдение условий хранения медикаментов. Для облегчения контроля сроков годности на этилонах лекарственных средств указывают не только дату истечения, но и дату выпуска препарата.

Цель разработки основных тестов включает следующее:

- 1) простые в хроническом использовании методы проверки идентичности основных компонентов при применении небольшого набора несложных реактивов;
- 2) идентификацию медикаментов при невозможности воспользоваться услугами лабораторий;
- 3) достаточно быструю идентификацию при большом объеме продукции;
- 4) обнаружение случаев быстрого распада.

Основные тесты только подтверждают идентичность, тогда как требование фармакопейных статей дают гарантию качества. Методы подтверждения идентичности представляют идентификационные реакции в пробирках, где используются методы окрашивания, образование осадков, флуоресценции, определенные точки плавления эвтектических смесей.

Методы обнаружения сильного распада представляют простые тесты, базирующиеся на описании физико-химических свойств, реакциях в пробирках. Минимально выявленная степень распада составляет 10%.

Основные тесты разрабатываются одним лицом для определенных медикаментов. При проведении исследования составляется перечень всех лекарственных средств, имеющихся в данном учреждении. При неадекватности основных тестов исследователем разрабатываются другие (альтернативные) варианты.

Примеры используемых методов:

- 1) реакции образования осадка. Например, хлорид дает осадок при взаимодействии с серебром нитратом (AgNO_3), сульфат — с ба-

рия хлоридом (BaCl_2), ион натрия — с магния уранилацетатом, ион калия — с натрия кобальтнитритом, гликоль — с серебра йодатом, алкалоиды — с калия ацетатом и ртути ацетатом;

- 2) цветные реакции при взаимодействии енолизируемого кетона с нитропруссидом, фенола с диазониевой солью, сульфаниловой кислоты в щелочной среде, алифатического амина с пирдином, ароматических нитросоединений с цинком в кислом растворе, первичного ароматического амина в кислом растворе.

Для лекарственных веществ проверка основных тестов проводится в одной лаборатории, для препаративных форм — в четырех разных лабораториях.

Лабораторные службы

Результаты проведенных в лабораториях исследований позволяют регламентирующему ведомству оценить качество продукции и найти проблемные зоны. В развивающихся странах отсутствуют лаборатории контроля, поэтому проблема качества медикаментов стоит здесь особенно остро. Сдерживающим фактором для халатного производства может послужить и небольшая лаборатория.

Небольшая лаборатория

Она способна выявить несоответствие этикеток содержимому, обнаружить отдельную продукцию. Их возможности проведения полного анализа лекарственных средств весьма ограничены, поэтому выбирают наиболее важную группу препаратов. Лаборатории данного типа обозначены лабораториями первого уровня контроля качества лекарственных препаратов. В штате лабораторий первого уровня состоят 4—5 человек: химик-аналитик, 2 лаборанта и 1—2 человека для решения административно-хозяйственных вопросов. У такой лаборатории должен быть независимый бюджет. Подсчитано, что данная структура способна производить до 300 полных анализов в год.

Химик-аналитик должен иметь соответствующее положение образование, опыт практической работы.

Лаборанты проходят обучение непосредственно в ходе работы в лаборатории. Лаборатория должна быть соответственно оснащена двойным химическим столом, лабораторным столом, столиком для весов, комнатой для хранения растворителей, холодильником, письменным столом.

Лаборатория среднего масштаба

В штате лаборатории состоит в общей сложности 16—18 человек: руководитель лаборатории, 4—5 аналитиков, 7—8 лаборантов и 2—3 человека, ведущих административно-хозяйственные дела.

Обязанности лаборатории среднего масштаба:

- 1) проверка соответствия лекарственного препарата установленными правилами;
- 2) исследование лекарственных средств, поступивших с указанием «под сомнением»;
- 3) проверка устойчивости лекарственных препаратов;
- 4) проверка инструкций по применению.

Самостоятельное функционирование лабораторий среднего масштаба вполне возможно. Главное, что определяет масштаб лаборатории, это наличие высококвалифицированных специалистов-профессионалов.

Государственная лаборатория

Деятельность государственной лаборатории контроля лекарственных средств определяется регламентирующими ведомствами. Данная структура ответственна не только за аналитические работы, но и за фармацевтическую проверку. Анализ качества лекарственного препарата включает применение разнообразных тестов. Лаборатория подразделяется по используемым методам (на инструментальный отдел, отдел оценки биологической безопасности), в зависимости от проверяемого продукта (на радиофармацевтический отдел, отдел лекарственного сырья). Но несмотря на такое подразделение лаборатории, в целом между отдельными звеньями обязательно наличие взаимосвязи. По итогам произведенной работы составляется заключение о качестве исследуемых препаратов. Крупные лаборатории имеют также регистрационное подразделение и хранилище спецификаций. Начальник регистрационного отдела несет ответственность за прием всех получаемых лекарственных средств и сопроводительной информации, контролирует проведение анализов и отправку отчетов.

Все сотрудники лаборатории должны обладать соответствующей компетентностью. Штат сотрудников подбирается, исходя из технических требований к выполняемой работе и объема работ. Высококвалифицированные специалисты требуются для оценки методов, для анализа. Непосредственно рутинной деятельностью занимаются технические работники. В регистрационном отделе имеются регистрационный журнал, картотека. Каждый поступаю-

ший образец фиксируется в центральном реестре под определенным номером. Исследование проводится только в том случае, если получен запрос на проведение анализа. В противном случае полученный образец хранят до поступления сопутствующей информации. Для каждого полученного образца заполняется листок учета анализов. Листок подписывается химиком-аналитиком и контролером-ассистентом. Далее проводится тестирование (идентификация образца, определение чистоты препарата). При проведении анализов возможна ошибка вследствие неисправности аппаратуры, человеческих недостатков. После подведения итогов выдается сертификат анализа. Результат может быть положительным и отрицательным (исследуемый препарат не соответствует сертификации).

Все реактивы, применяемые при проведении анализов, приобретаются у дилеров с твердой репутацией. При работе с токсическими и воспламеняющимися реактивами следует соблюдать правила безопасности. К реактивам относят и дистиллированную и деионизированную воду, их качество проверяется 1 раз в месяц.

Требование службы безопасности:

- 1) использование при работе специальной одежды;
- 2) наличие навыков пользования противопожарными средствами;
- 3) адекватная изоляция электрической проводки;
- 4) запрещение работать в лабораториях по одному;
- 5) умение оказывать первую медицинскую помощь;
- 6) запрещение пить, есть, курить на рабочем месте.

Несколько слов о поддельных препаратах. К поддельным препаратам относятся лекарства, имеющие не соответствующую содержанию этикетку, продукты с неправильным соотношением входящих в его состав компонентов или без активных ингредиентов. Основными жертвами фальсификации становятся непосредственно потребители поддельной продукции, так как в данном случае нет должной гарантии качества. Страдают не только потребители, но и производители, поскольку снижается престиж фирмы, что приводит к резкому уменьшению товарооборота.

Наиболее легко торговля поддельными препаратами производится при наличии нехватки требующейся на данный момент лекарственной продукции; при недостаточном контроле качества препаратов; при наличии нерегулируемых рынков сбыта.

По статистическим данным известно, что около 5% общей мировой торговли в 1991 г. составили поддельные продукты. Причем

данные о доле фальсифицированных продуктов в различных странах колеблются от 0 до 60% в плохо контролируемых отделах рынка.

Размах фальсификации колеблется от «надомной работы» до крупных козифициентов. Отмечаются элементы взяточничества вышестоящим инстанциям, признаки коррупции.

На данный момент необходимой законной структуры для борьбы с подделками не существует. Помимо этого, фармацевтические фирмы не всегда владеют необходимыми средствами для эффективной судебной защиты.

Фальсифицирование продукта является глобальной проблемой международного уровня. В проекте соглашения GATT-TRIPS указываются меры борьбы с фальсификацией в виде международной защиты торговой марки, что подтверждается принудительными санкциями и мерами наказания. Необходимо сотрудничество между организациями, заинтересованными в решении вопроса фальсифицированных продуктов. Для этого в информационную сеть должны включаться специальные подразделения и регламентирующие ведомства.

Для предотвращения утечки поддельных продуктов нужно создать специальные пункты провоза фармацевтических препаратов. Для обеспечения работы этого пункта необходимы квалифицированные работники, способные идентифицировать фальсифицированный продукт.

Необходимо создание законов, дающих фармацевтическим фирмам право на частные действия по поводу защиты собственной торговой марки.

Кроме вышеуказанного, представители самой фармацевтической промышленности должны применять меры борьбы с подделкой лекарственных препаратов с помощью, например, уточнения упаковки и этикетки, в результате чего их становится трудно копировать. Для предотвращения процветания фальсифицированной продукции нужно максимально упростить систему распространения. Все предприятия, участвующие в доставке лекарств к потребителю, должны быть официально зарегистрированы, лицензированы, проверены.

Для средств массовой информации необходимо разработать программу обучения относительно фальсифицированной продукции.

Существует множество фармакологических средств, причем с каждым годом количество их все возрастает. В настоящее время

мя современной классификации нет, поэтому фармакологические средства распределяются по отдельным группам. Распространенным способом распределения лекарственных препаратов является принцип разрешения их действия на отдельные физиологические функции.

Клинические испытания фармакологических средств, применяемых в различных областях медицины.

При проведении клинических испытаний перед исследованием ставятся следующие вопросы:

- 1) есть ли лечебный эффект;
- 2) каков диапазон терапевтического эффекта;
- 3) на какие категории больных влияет препарат;
- 4) что представляет собой инструкция к применению (при какой дозе, способе введения препарат наиболее эффективен);
- 5) какова выраженность побочных эффектов.

Фазы клинического испытания:

- 1) наличие фармацевтического действия у исследуемого препарата;
- 2) эффективность применения;
- 3) определение частоты положительного действия, побочных эффектов;
- 4) определение вероятных отдаленных последствий лечения данным препаратом.

При этом проводится фармакодинамическое и фармакокинетическое исследования.

Фармакодинамические методы не должны вредить здоровью при многократном применении.

Фармакокинетические исследования начинают с внутреннего введения минимального количества раствора препарата (если исследуемое вещество представлено раствором для инъекций или таблетками для приема внутрь), чаще всего дозу несколько повышают. После этого исследуют действие препарата в таблетках, заканчивают исследования сравнением полученных результатов. Вследствие различной биодоступности препаратов при их разных путях введения возможны существенные различия терапевтического действия.

Фармакокинетические исследования заключаются в сопоставлении биодоступности исследуемого вещества и стандарта; выявлении оптимальной дозы положительного эффекта в зависимости от диапазона минимального терапевтического и токсического

уровня в плазме крови. Однако проведение фармакокинетического исследования не всегда возможно.

Непосредственно исследования проводят в стационаре (это уже третья доза). Отбираются группы больных для испытаний препарата методом случайной выборки. Группы больных объединяются в зависимости от пола, возраста, длительности течения болезни и ее тяжести. Исследования в разных группах проводят одновременно.

Для объективной оценки с целью исключения предвзятого отношения со стороны врача или пациента используется двойной слепой метод. Суть его заключается в том, что ни врач, ни больной не догадываются, что именно принимает больной — истинный препарат или плацебо (пустышку).

Используется также одинарный слепой метод. В данном случае больной не знает об эффекте лечения истинным препаратом.

Использование плацебо необходимо для выявления истинного терапевтического эффекта без учета воздействия личности врача, окружающих условий, определенного фармакологического эффекта и особенностей течения заболевания. Если эффект плацебо сопоставим с эффектом истинного препарата, то это говорит либо о неэффективности лекарства, либо об использовании недостаточно чувствительного метода. В случае проявления каких-либо отрицательных действий исследуемого вещества, его сразу отменяют и предпринимают меры для устранения неблагоприятных последствий.

Эффект плацебо создает весь внешний вид лекарства: название, упаковка, цвет, страна-изготовитель.

По данным статистики известно, что, например, желтый цвет действует более эффективно на больных с депрессией, зеленый — на возбужденных пациентов.

Непосредственный результат исследований оценивается независимым третьим лицом для объективной оценки процесса лечения.

Продолжительность проведения исследования: от 15 дней до 8 недель.

Различают следующие *разновидности проводимых исследований*.

1. Препарат назначают одновременно в основной и контрольной группах, причем основная группа получает истинный препарат, а контрольная — плацебо.

2. Препарат назначают последовательно следующим образом: первые 2 недели одна из групп получает плацебо, а другая — истинный препарат; последующие 2 недели наоборот, т. е. та группа, которая получала плацебо, начинает принимать истинный препарат, а та, которая принимала истинный препарат, наоборот, начинает использовать плацебо.

3. Используется двойное перекрестное исследование. Суть та же, что и при последовательном применении, но препарат меняется дважды в каждой группе (например, одна группа принимает сначала истинный препарат, затем плацебо и вновь истинный препарат; а вторая — сначала плацебо, затем истинный препарат, затем вновь плацебо).

4. Применение тройного перекрестного метода. Препарат в каждой группе меняется трижды, причем, если в первой группе меняется с плацебо, то во второй группе — наоборот, истинный препарат.

Возможные результаты: эффект в двух группах совершенно одинаков, т. е. различий нет. В таком случае лечение неэффективно. Либо эффект существенно различается, что говорит об эффективности проводимого исследования.

Фармакологические методы исследуют следующие основные фармакокинетические параметры: период полураспада исследуемого вещества, объем распределения, клиренс.

Для выявления концентрации лекарственного препарата в биологических жидкостях применяют нижеприведенные способы:

- 1) спектрофотометрию;
- 2) спектрофотофлуометрию;
- 3) фосфорометрию;
- 4) хроматографию;
- 5) тонкослойную хроматографию;
- 6) газожидкостную хроматографию;
- 7) жидкостную хроматографию высокого разведения;
- 8) спектрометрию;
- 9) изотопный метод;
- 10) радиоактивные изотопы;
- 11) радиоиммунный метод;
- 12) полярографический метод.

Наиболее распространенными методами являются спектрофотометрия, спектрофотофлуометрия, фосфорометрия.

Спектрофотометрия является высокоспецифичным методом количественного контроля фармакологических средств.

Спектрофотометрия используется в ультрафиолетовом спектре.

Спектрофотофлуометрический метод достаточно прост, но бывает трудно отличить флуоресценцию исследуемого препарата от флуоресценции близких ему метаболитов.

Фосфорометрия напоминает спектрофотофлуометрию. Метод достаточно быстрый и избирательный. Для его проведения необходимы особые условия — очень низкая температура и более длинные волны спектра.

Фармакологические исследования, проводимые на животных

Как указывалось выше, фармакологическое исследование новых препаратов включает фармакодинамическое и фармакокинетическое исследования. При проведении фармакодинамического исследования определяют специфическую активность препарата и побочные действия. Для определения специфической активности применяют три следующих экспериментальных метода:

- 1) непосредственно прямую оценку действия исследуемого вещества на организм;
- 2) опосредованную непрямую оценку, заключающуюся в изучении особенностей воздействия исследуемого вещества на биохимические и биофизические процессы организма;
- 3) сопоставление свойств исследуемого вещества с уже известными веществами подобного действия.

Прямой метод заключается в попытке вызвать у подопытного животного требуемый терапевтический эффект с помощью исследуемого вещества.

Непрямые методы не всегда достоверны, поскольку фармакологический эффект проявляется в разное время для патофизиологических процессов и биохимических и биофизических процессов.

Каждый лекарственный препарат имеет индивидуальные значения фармакокинетических показателей — объем распределения, время вывода половины вещества, клиренс.

В частности, объем распределения зависит от возможности проникновения через мембраны, способности соединяться с белками крови и тканей, от способности накапливаться в различных тканях.

Один и тот же лекарственный препарат может иметь разные значения фармакокинетических особенностей испытуемого организма (например, разные болезни или одинаковая болезнь, но в разных стадиях).

Этим можно объяснить разнообразие фармакологических и токсикологических данных для одного и того же лекарственного средства. Имеется непосредственная связь фармакодинамических и токсикологических эффектов в зависимости от исследуемого медикамента в плазме крови. Лекарственные препараты удаляются из организма либо в своем первоначальном виде, либо в виде метаболитов. Значимыми органами удаления лекарственных средств являются печень, почки и легкие. Биотрансформация лекарственного средства оказывает воздействие как на специфическую активность, так и на степень выраженности побочных эффектов.

Различие в биологическом эффекте связано с отличиями путей и скорости метаболических процессов. Именно этим определяется разная чувствительность к медицинским средствам отдельных представителей.

Токсикологические исследования включают следующие три основные группы:

- 1) исследование острой токсичности нового препарата D-150;
- 2) исследование хронической токсичности нового вещества;
- 3) исследование дифференциальной токсичности нового препарата.

Исследование острой и хронической токсичности испытуемого препарата необходимо провести еще до проведения клинических испытаний. Данный аспект исследований позволяет выявить наиболее чувствительные к данному веществу ткани. Кроме того, это позволяет акцентировать внимание на необходимых моментах. Но при отсутствии явных токсических свойств данного препарата при проведении экспериментального исследования нельзя гарантировать его полную безопасность для человека.

В качестве подопытных животных применяются кролики, мыши и крысы, собаки. Токсикологическое исследование проводится одновременно на нескольких видах животных, так как возможны существенные видовые различия в чувствительности к новому препарату. По стандарту токсикологическое исследование испытуемого препарата известной фармакологической группы проводится не менее чем на двух видах животных. Для препарата новой группы исследования проводятся не менее чем на трех видах жи-

вотных. При подведении итогов проведенного исследования необходимо учитывать возможное влияние условий содержания (микроклимата, питания, времени года).

При проведении испытаний выделяют две группы животных: контрольную и подопытную. При этом контрольная группа животных, в отличие от подопытной, получает индифферентное вещество.

Количество животных, взятых на исследование, должно быть приемлемым для объективной оценки частоты встречаемости токсического эффекта. Это составляет 15—50 особей для грызунов и 3—5 особей обоих полов для собак.

Результаты исследований подвергаются статистической обработке.

Для многокомпонентных препаратов токсичность каждого ингредиента проверяется отдельно, а затем только токсичность всей комбинации.

Рассмотрим более подробно отдельные этапы токсикологического исследования.

Исследование острой токсичности

При проведении исследований острой токсичности определяют величины летальных доз. В данном случае с помощью стандартных статистических методов определяется средняя смертельная доза — D-150 (из 100 животных, участвующих в опыте, погибают 50).

Внимание исследователей привлекает определение максимально переносимой толерантной дозы и наблюдение симптомов интоксикации у погибших и выживающих животных. Все это дает полное представление о диапазоне терапевтического действия.

Продолжительность исследований острой токсичности от 3 суток до 2 недель. Важное значение имеет время наступления отравления и смерти подопытного животного. Быстрая гибель животных в течение 1 дня свидетельствует об активности препарата. Гибель на третьи сутки отражает повреждающее действие препарата на внутренние органы. Если определение смертельной дозы для данного вещества невозможно, то определяется максимальная доза, которая может быть введена животному без вреда для него.

Исследование хронической токсичности

Хроническая токсичность определяется при использовании препаратов в течение 1 года и более.

Данный эксперимент является наиболее трудоемким и дорогим. Так, по данным статистики стоимость одного такого исследования только для одного вещества составляет приблизительно 1000 долларов. В данном эксперименте определяются более чувствительные к препарату ткани, повреждающее действие нового лекарственного средства при длительном употреблении. Продолжительность проведения эксперимента зависит от курса лечения данным препаратом в стационаре, его кумулятивных свойств.

Исследование специфичной токсичности экспериментального препарата включает:

- 1) исследование воздействия на процесс воспроизводства потомства;
- 2) исследование канцерогенности;
- 3) исследование мутагенности;
- 4) выявление индуцирования медикаментозной зависимости;
- 5) исследование аллергизирующих способностей;
- 6) исследование взаимодействия лекарственных препаратов.

Для поступления вещества в большой круг кровообращения оно должно пройти через биологические мембраны, печень. Для твердых форм веществ скорость всасывания зависит от процесса высвобождения лекарственного препарата непосредственно из лекарственной формы. Терапевтический эффект во многом обусловлен физическими свойствами лекарственного препарата (формой частиц, содержанием вспомогательных компонентов, влагосодержанием твердых лекарственных форм и т. д.). Так, вспомогательные ингредиенты способны самостоятельно влиять на организм. При проведении клинических испытаний важным условием является возможность дополнительного производства препарата. Для контроля качества лекарственных средств существует научно-техническая документация. Требования к лекарственным средствам различного происхождения разные. Научно-техническая документация необходима для гарантии соответствия выпускаемого медицинской промышленностью вещества препарату, который проходил клинические испытания. Для каждого нового лекарственного препарата проводятся доклинические, клинические и постклинические экспериментальные исследования фармакологических, фармацевтических и токсикологических характеристик. Требования к этим исследованиям непрестанно повышаются. Разрабатываются новые методические пособия для экспериментальных испытаний новых лекарств.

Глава 5

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РЕЦЕПТОВ И ОТПУСК ПО НИМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Главной особенностью лекарства, отличающего его от любого другого вида вещества или продукта, является то, что оно предназначено для лечения больного человека, оказания ему помощи (довольно часто неотложной). Эта особенность накладывает чрезвычайно строгие и серьезные требования к лекарству по качеству, терапевтической эффективности, чистоте, стабильности, точности дозировки. Качество лекарства конечно же зависит от исходных лекарственных ингредиентов, вспомогательных веществ, условий производства и технологии, качества оборудования и упаковочных материалов и многого другого. Лекарства должны соответствовать строгим нормам, сформулированным и закрепленным в Государственной фармакопее (от гр. *pharmakopoiia pharmakon* — «лекарство» + *pollo* — «делаю») — основном законодательном документе по приготовлению лекарств. Комплекс требований и правил, закрепленных в этом документе, касающихся качеств исходных и вспомогательных веществ и материалов, технологии лекарств и качества собственно лекарства как готового продукта, может быть определен как государственное нормирование производства лекарств.

Состав лекарств нормируется прописями, среди которых различают прописи стандартные и нестандартные. Стандартные прописи создаются после тщательной и долговременной проверки эффективности лекарства и его побочного действия на многих больных в условиях клиники, где за ними можно вести наблюдение. Первоначальное разрешение на клиническую апробацию лекарств выдается Фармакологическим комитетом Министерства здравоохранения и социального развития России. Стандартные прописи, в свою очередь, подразделяются на официальные и мануальные.

Официальными прописями (*Formulae officinales*) называются прописи, утвержденные Фармакопейным комитетом Министерства здравоохранения и социального развития России и включенные в Государственную фармакопею.

Мануальными (*Formulae manualis*) называют прописи тоже стандартные клинически проверенные, широко применяемые на практике, описание которых дано не в Фармакопее, а в специальных сборниках прописей, называемых мануалами. Большинство мануальных прописей названо по именам врачей, их составивших (например, микстура Бехтерева, мази Вишневского, Конькова, порошки Прозоровского, пилюли Бло и т. д.).

Стандартные прописи, как правило, освоены фармацевтической промышленностью, на их основе выпускаются лекарства заводского производства, или готовые лекарства. Помимо стандартных, используются также нестандартные индивидуальные прописи, назначаемые врачом конкретному больному. Они называются **врачебными**, или **магистральными** (*Formulae magistrales*) (от лат. *magister* — «наставник, учитель»). Магистральные прописи учитывают, как правило, нетипичные субъективные особенности данного больного, нехарактерные для типичного течения того или иного заболевания. Изготовление лекарств по магистральным прописям осуществляется аптеками или фармацевтическими производствами. Согласно законодательству право прописывания рецептов предоставляется только лицам с высшим медицинским образованием — врачам. В широком смысле термин «рецепт» представляет собой указание состава и способа изготовления различных продуктов, средств (например, кулинарный рецепт, рецепт косметического средства и др.).

В фармацевтическом понимании рецепт (от лат. *receptum* — «полученное») — это письменное предписание врача фармацевту об изготовлении и отпуске больному лекарства с указанием кратности и способа его применения. Помимо основного медицинского назначения (дать больному лекарственное средство), рецепт имеет также важное юридическое и хозяйственно-учетное значение.

Юридическое значение рецепта заключается в том, что врач, выписывающий рецепт, а значит, назначающий лечение, несет юридическую ответственность за здоровье больного. Каждый врач должен помнить непреложную истину «Не навреди!». Кроме того, рецепт позволяет проверить правильность приготовления

и отпуска лекарств. Хозяйственно-учетное значение рецепта состоит в том, что он является отчетным документом по расходу в аптеках лекарственных препаратов. По рецепту определяется стоимость лекарства. Кроме того, для ряда медикаментов (ядовитых, сильнодействующих, наркотических, спирта) ведется строгий учет по их рецептуре. Ведется также строгий учет медикаментов, отпускаемых по бесплатным и льготным рецептам. По рецептам проводится количественный учет расхода медикаментов в аптеках лечебно-профилактических учреждений.

Рецепты имеют и важное статистическое значение: по количеству отпускаемых лекарственных средств, их различным группам статистики судят о здоровье нации, о показателях заболеваемости, эффективности того или иного препарата.

Составление рецептов лекарственных препаратов издавна в большинстве стран мира производится на латинском языке, ставшим в этой области международным.

Вопросам правильного выписывания и оформления рецепта уделяется большое внимание. Рецепты должны выписываться разборчиво и четко на оформленных бланках единого образца.

На одном рецептурном бланке прописывается только одно сильнодействующее лекарство и одно лекарство, содержащее ядовитое вещество, и не более двух лекарств в остальных случаях.

Рецепты выписываются шариковыми или чернильными ручками, не допускается заполнение рецепта красным цветом или карандашом, исправления в рецептах.

На всех без исключения рецептах должен стоять штамп лечебного учреждения, где выписан тот или иной рецепт, на штампе должны быть указано название лечебного учреждения и его адрес.

Содержание рецепта подразделяется на девять следующих частей.

1. *Inscriptio* — надпись (от лат. *inscribere* — «надписывать»). В надписи указывается название лечебного учреждения, его адрес или ставится штамп, о котором говорилось выше.

2. *Nomen aegroti* — имя больного. В рецепте обязательно указываются фамилия и инициалы больного, возраст. Сведения о возрасте необходимы с целью контроля фармацевтом правильности назначенных врачом доз лекарственных веществ, зависящих от возраста больного.

3. *Datum* (дата) — число, месяц, год выдачи рецепта. Помимо общего юридического указания, дата имеет и специальное назначение: ряд лекарственных препаратов, особенно из групп наркотических, можно отпускать по рецептам лишь в течение определенного времени с момента их выписывания. Рецепт на лекарство, содержащее ядовитое или сильнодействующее вещество, действителен не более 30 дней. По истечении указанного срока рецепт считается недействительным. Кроме того, прописывая ядовитое или сильнодействующее вещество в дозе, превышающей высшую разовую дозу, врач обязан написать дозу этого вещества прописью и поставить восклицательный знак. При несоблюдении этого требования врачом фармацевт обязан уточнить дозу (по телефону или письменно) и лишь после уточнения отпустить выписанное лекарство в соответствующей дозировке. В случае невозможности связаться с врачом, прописанное лекарственное средство отпускается в половине той дозы, которая в Государственной фармакопее установлена как высшая.

4. *Nomen medici* (имя врача) — фамилия и инициалы врача, разборчиво написанные от руки (или проставленные штампом, что еще удобнее). Указанное требование вызвано тем, что личная подпись врача в конце рецепта часто бывает неразборчивой, а личная печать может оставить нечеткий оттиск.

5. *Invocatio* — обращение (от лат. *invocare* — «взывать»). В рецепте эта часть представлена словом *recipe* — «возьми», которое обычно пишется сокращенно *Rp*. Оно характеризует обращение врача к фармацевту.

6. *Designatio materiarum* — это перечень лекарственных и вспомогательных веществ в определенной последовательности. В начале прописывается главное (основное) лекарственное вещество (*basis*), затем следует вещество, содействующее основному в проявлении должного лечебного эффекта (*adjuvans*), далее указываются вещества, улучшающие вкус или запах лекарства, — корригенты (*corrigenes*), и в конце указываются формообразующие вещества, которые являются носителями всех вышеперечисленных веществ — *instituens* (*excipiens*, *vehiculum*, *menstruum*). Следует отметить, что в рецепте не обязательно должны быть указаны представители всех четырех групп. Рецепт может быть выписан только на одно лекарственное вещество.

А ядовитое, сильнодействующее, тем более наркотическое вещество должно быть выписано только на одном рецептурном бланке.

7. *Subscriptio* — предписание. После перечня лекарственных препаратов врач указывает, какая лекарственная форма должна быть из них приготовлена или в какой лекарственной форме необходимо отпустить то или иное лекарство (таблетки, порошки, свечи и т. д.). В предписании указываются число доз и фармацевтические операции (смешать, растворить лекарственные вещества и выдать такое-то количество доз — *da tales doses* № 10 или № 30).

8. *Signatura* — сигнатура, обозначение. Эта часть рецепта представляет собой указание больному способа и порядка приема лекарства, его хранения и т. д. Поэтому сигнатура, в отличие от других частей рецепта, пишется не на латинском, а на русском языке, языке, понятном больному.

Например, по 1 таблетке 3 раза в день 10 дней; или для смазывания пораженных участков кожи 3—4 раза в день; или хранить в темном прохладном месте. Иногда рецепт выписывается амбулаторному больному, которого госпитализируют по причине ухудшения общего самочувствия. В этом случае лечение осуществляется медицинским работником, но даже и тогда сигнатура пишется на русском языке: больной должен знать, чем и как его лечат.

Например, 500 мл глюкозы для капельного внутривенного вливания через день (№ 10).

9. *Subscriptio medici* — подпись врача (разборчиво) и личная печать. Врач несет личную юридическую ответственность за назначенное лечение и выписанный рецепт.

Министерством здравоохранения и социального развития России установлена единая форма рецепта № 107у.

1. *Inscriptio.*
2. *Nomen aegroti.*
3. *Datum.*
4. *Nomen medici.*
5. *Invocatio.*
6. *Designatio materialiarum.*
7. *Subscriptio.*
8. *Signatura.*
9. *Subscriptio medici.*

Приведем *пример* сложного перечня лекарственных веществ.

Designatio materialium Rp.: Natrii bromidi 6,0

Tincturae Valerianae 10,0

Aqnae Menthae 15,0

Aqnae destillatae 180,0

M. f. mixture

S. по 1 ст. л. 3 раза в день.

В данном случае бромид натрия — основное вещество микстуры (*basis*); настойка валерианы — содействующее вещество (*adjuvans*); ментол улучшает вкус и запах микстуры — корригент (*corrigen*s); дистиллированная вода — носитель всех вышеперечисленных веществ (*constituens*).

Следует отметить, что при выписывании рецептов общеприняты латинские сокращения.

Rp. (recipe) — «возьми».

D. t. d (denture tales doses) — «отпустить таких доз».

S. (signa) — «назначения».

D. S. (denture signetur) — «отпусти и обозначь».

Tab. — «таблетка».

Pulv. — «порошок».

t-ra (tinctura) — «настойки».

M. D. S. (micse, da, signa) — «смешай, дай, обозначь».

Sol (solution) — «раствор» и многие другие.

Общепринято названия лекарственных препаратов, предписания писать с заглавной буквы и желательнo очень аккуратно (в столбик).

Помимо всего вышеуказанного, в рецептах могут встречаться особые пометки врачей. Если врач сделал какую-либо пометку на обратной стороне рецепта, то он должен в нижнем правом углу написать по латыни «*vertae!*» — «переверни», чтобы его пометка не осталась незамеченной. Если на одном рецептурном бланке прописаны два лекарства, то прописи разделяются знаком «#». Если же на рецептурном бланке после написания сигнатуры остается свободное место, то ставится прочерк «Z» (во избежание незаконных дополнений, сделанных самим больным или его родственниками). При необходимости повторного назначения больному лекарства, уже выписанного на рецепте, врач делает на последнем пометку «пусть будет повторено», ставит дату, подпись и печать. В тех случаях, когда врач заведомо знает, что назначаемое лекарство больному придется получать повторно, то во избежание излишней процедуры посещения его больным, он на видном месте рецепта делает надпись «*bis repetatur*» (или «*tres re-*

petatur») — «пусть будет повторено дважды» (или «трижды»). Если же врач намеренно хочет предупредить повторное получение лекарства, он пишет «*non repetatur*» — «не повторять». Для повторного изготовления или отпуска лекарства, содержащего наркотическое вещество или этиловый спирт, врач обязан выписать больному новый рецепт. В случае тяжелого состояния больного и необходимости оказания скорой медицинской помощи врач в правом верхнем углу делает пометку «*cito!*» («быстро, скоро») или «*statim*» («немедленно»). По таким рецептам лекарства изготавливаются и отпускаются немедленно. Рецепт на лекарство, содержащее наркотическое вещество, действителен в течение 5 дней, рецепт на лекарство, содержащее ядовитое или сильнодействующее вещество, действителен в течение 10 дней со дня его выдачи. По истечении указанного срока рецепт считается недействительным и аптекой не принимается.

Кроме девяти основных частей, все рецепты имеют место для таксировки, т. е. место, где указывается стоимость лекарственных препаратов, прописанных в рецепте. Таким образом, рецепт является также кредитно-финансовым документом.

Каждый врач несет личную ответственность за неправильно выписанный рецепт. Рецепт, не отвечающий хотя бы одному из требований или содержащий в прописи несовместимые лекарственные вещества, считается недействительным, и лекарство по нему не изготавливается и не отпускается аптекой. При поступлении в аптеку неправильно выписанного рецепта с него снимается копия в двух экземплярах. Подлинник рецепта погашается в аптеке отметкой на рецепте «Рецепт недействителен» или перечеркивается красной чертой (от левого нижнего угла к правому верхнему) и возвращается больному. Одна копия недействительного рецепта сохраняется аптекой в течение года, а другая направляется главному врачу лечебного учреждения, откуда поступил рецепт. Руководители медицинских учреждений во всех случаях выписки рецепта с нарушениями правил обязаны принимать строгие меры по отношению к виновным лицам.

Еще раз необходимо подчеркнуть, что наркотические и приравненные к ним лекарственные средства, такие как анадол, деморфин, кокаина гидрохлорид, леморан, морфина гидрохлорид, омнопон, опий (порошок и настойка), пальфиум, первитин, промедол, текодин, фенадон, фенамин, фенатин, эскодол, кодеина фосфат, дионин (этилморфина гидрохлорид) и иное, для лечения амбулаторных больных должны выписываться только на спе-

циальных рецептурных бланках установленного Министерством здравоохранения и социального развития РФ образца с приложением круглой печати лечебного учреждения! Если в рецепте выписано лекарство, содержащее несколько ингредиентов, в том числе наркотическое, сильнодействующее или ядовитое вещество, то отпускать их отдельно (не в составе изготовленного лекарства) строго запрещается.

В настоящее время при выписывании рецептов в ряде случаев необходимо руководствоваться ФЗ № 3122 от 22.08.2004 г. «По вопросам замены льгот денежными компенсациями и оформлении бесплатных рецептов на ряд препаратов».

На получение лекарственных препаратов из аптек и выписку бесплатных рецептов имеет право ряд льготных категорий граждан.

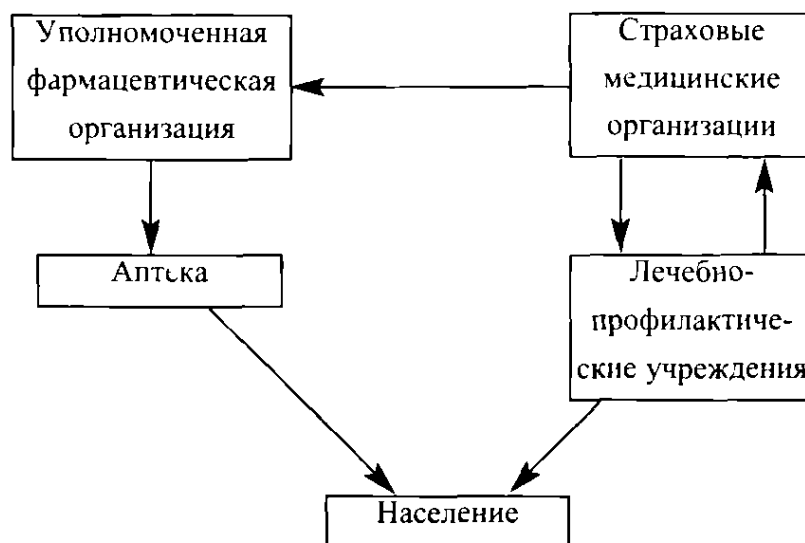
1. Федеральные льготники: Герои СССР, Герои России, Герои Соцтруда, полные кавалеры орденов Славы и Трудовой Славы, инвалиды ВОВ, участники ВОВ, бывшие несовершеннолетние узники фашистских концлагерей, ветераны боевых действий, жители блокадного Ленинграда, работники тыла 1941—1945 гг., военнослужащие запаса 1941—1945 гг., члены семей погибших инвалиды ИВОВ и участники УВОВ, дети-инвалиды, участники ликвидации аварии Чернобыльской АС.

2. Региональные льготники: ветераны труда, ветераны военной службы, реабилитированные граждане, лица, признанные пострадавшими от политических репрессий.

Приказ городского комитета здравоохранения от 31.05.2005 г. № 463 доводит до сведения работников социальной сферы, работников и руководителей аптек, лечебно-профилактических учреждений схему работы по лекарственному обеспечению льготных категорий граждан.

В соответствии с Информационным письмом от 01.02.2005 г. всем руководителям лечебно-профилактических учреждений России «О выписывании бесплатных рецептов отдельным категориям граждан» бесплатные рецепты представляют собой форму № 148 формата А-1; рецепты выписываются в трех экземплярах. Во всех аптеках должны находиться карты отпуска лекарственных веществ по бесплатным рецептам, которые заполняются согласно перечню жизненно необходимых, важнейших лекарственных средств, перечень которых также имеется в каждой аптеке и включает в себя более 300 наименований, причем этот список постоянно расширяется.

**Работы по лекарственному обеспечению
льготных категорий граждан**



Кроме того, каждое лечебно-профилактическое учреждение согласно Приказу № 459 от 28.05.2005 г. обязано подавать в аптеку предварительные заявки и разнарядки на лекарственные препараты для обеспечения льготных категорий граждан, чтобы не нарушать работу аптек. Работа по лекарственному обеспечению льготных категорий граждан представлена схематично (схема 1).

Прописывая больному в рецепте те или иные лекарственные вещества, врач стремится достигнуть максимального терапевтического эффекта, чтобы обеспечить быстрее выздоровление больного. Однако иногда фармацевтам приходится иметь дело с такими прописями, когда при изготовлении лекарств ингредиенты взаимодействуют друг с другом с образованием индифферентных веществ (не являющихся лекарством и не оказывающих лечебного эффекта) или даже веществ, вредных для организма. Такое сочетание лекарственных ингредиентов называется фармацевтической несовместимостью. Об этом необходимо помнить каждому врачу.

Пример

Rp.: Natrii bromidi 10,0

Kalii bromidi 10,0

Ammonii bromidi 10,0

Aq. Menthe 50,0

Aq. Destill. ad 300,0

M. D. S.

При приготовлении данной микстуры происходит выпадение (высаливание) из раствора эфирного масла, вследствие чего лекарство отпуску не подлежит.

Пример

Rp.: Ichthyoli 10,0

Ac. Salicylici 2,0

Sp. Aethylici 40,0

M. D. S.

Через некоторое время после изготовления лекарства наблюдается выделение осадка, так как ихтиол плохо растворяется в спирте. Такое лекарство отпуску не подлежит.

Пример

Rp.: Zinci oxydi 8,0

Amili 8,0

Aq. Calcis 15,0

Ol. Vaselini 25,0

M. D. S.

Лекарство, приготовленное по данной прописи, расслаивается, так как известковая вода не смешивается с вазелиновым маслом. Лекарство может быть отпущено лишь при замене части вазелинового масла ланолином, что должно быть обязательно согласовано с врачом.

Пример

Rp.: Extr. Belladonnae 0,015

Papaverini hydrochloridi 0,03

Carbonis activati 0,5

M.d. pulv

D. S.

Лекарство не может быть отпущено, так как не будет обладать лечебным действием вследствие адсорбции активированным углем алкалоидов (красавки) и гликозидов (папаверина).

Фармацевтическая несовместимость регламентирована Государственной фармакопеей. Рецепты с фармацевтической несовместимостью ингредиентов не считаются недействительными и неправильно выписанными.

В каждом отдельном случае с учетом физико-химических свойств ингредиентов и технологией производства лекарственных средств фармацевт должен оповестить врача и приготовить полноценное лекарство, заменив то или иное вещество.

Пример

Rp.: Sol. Calcii chloridi 4° o — 200,0

Codeini phosphatis 0,15

M. D. S.

При взаимодействии кальция хлорида и кодеина фосфата в растворе образуется осадок. Такой препарат отпуску не подлежит. Особое внимание необходимо уделять способам прописывания порошков. Недозированные порошки выписываются на рецепте только одним способом: врач перечисляет лекарственные вещества, указывая их вес.

Пример

Rp.: Benzilpenicillini 25 000 ED

Ephedrini hydrochloride 0,05

M. d. pulv

S. вдвухать в каждую половину носа 3—4 раза в день.

Дозированные порошки выписываются следующими способами.

1. Выписываются лекарственные вещества общим весом, а затем указывается число доз, на которые они должны быть разделены.

Пример

Rp.: Phenobarbitali 0,12

Amidopyrini 1,8

M. d. pulv, Divide in partes aequalles № 6 по 1 порошку 3 раза в день.

Такой способ прописывания порошков называется разделительным, выражение «*divide in partes aequalles*» в переводе с латыни означает «раздели на равные доли числом 6».

При приготовлении порошков, прописанных разделительным способом, фармацевт обязан тщательно проверить дозировку каждого лекарственного вещества.

2. В настоящее время значительно чаще прописывают порошки вторым способом — распределительным.

Пример

Rp.: Phenobarbitali 0,02

Amidopyrini 0,3

M. d. pulv. № 6

S. по 1 порошку 3 раза в день.

Такой способ выписывания более удобен, так как прописываемые количества лекарственных веществ совпадают с обычными однократными дозами.

В настоящее время назначение лекарств в виде пилюль встречается довольно редко. Однако знать, как правильно выписать пилюли необходимо. При выписывании пилюль важно указать в рецепте количество лекарственных веществ (из расчета на все количество прописанных пилюль), количество вспомогательных веществ. Пилюльные массы указывают в конце прописи и обычно обозначают как *quantum satis* (*q. s.*) «сколько нужно».

Пример

Rp.: ac. Ascorbinici 0,05

Ferri lactates 3,0

Massae pilularum q. s. № 30

D. S. по 1 пилюле 3 раза в день.

Иногда как вспомогательное вещество используют глицерин, в этом случае в рецепте указывается вместо пилюльной массы глицерин и его количество, в остальном правила прописи те же.

Выписывание лекарственных препаратов в виде растворов может осуществляться двумя способами. В первом случае указывается и концентрация и количество раствора.

Пример

Rp.: Sol. Formalini 10% — 100,0

D. S. для смазывания.

В другом случае указывается количество исходного вещества, из которого будет изготавливаться раствор, и количество дистиллированной воды, необходимой для приготовления определенной концентрации раствора.

Пример

Rp.: Formalini 10,0

Aq. destill. ad 100,0

D. S. для смазывания (от лат. *ad* — «до»).

Составление рецептов на суспензионные лекарства идентично составлению рецептов на растворы.

Пример

Rp: Terpini hydrati 1,5

Sirupi sacchari 15,0

Aq. destill. ad 1 ст. л. 3 раза в день.

Рецепт предполагает приготовление 150 мл водной суспензии, содержащей терпингидрат и сахарный сироп как стабилизирую-

щее и корректирующее средство. Суспензия применяется как отхаркивающее. Ампульные растворы выписываются в рецепте с следующим образом.

Пример

Rp.: Sol. Riboflavini 1% — 1,0 (витамин В₂)

D.t.d. № 10 in amp

S. по 1,0 мл внутримышечно 1 раз в день.

Таким образом указывается объем 1,0 мл и концентрация лекарственного препарата в одной ампуле. Далее указывается количество ампул (как правило, это 10 или 20 в одной упаковке).

Таблетированные лекарственные формы и драже выписываются по одной схеме.

Пример

Rp.: Riboflavini 0,05

D.t.d. № 30 in dragee

S. по 1 драже 3 раза в день.

#

Rp.: Hexamidini 0,25.

D.t.d. № 12 in tabul

S. по схеме: 1/2 табл. 1 раз 2 дня, затем по 1 табл. 2 дня, затем каждый последующий день на 1 табл. больше.

Капсулированные лекарственные препараты выписываются таким же образом.

Пример

Rp.: Tetrachloraethyleni 1,0.

D.t.d. № 3 in caps. Gelat

S. на 1 прием в течение 30 мин после еды.

Многие антибиотики выпускаются во флаконах в виде стерильного кристаллического порошка, в рецептах указывается доза (активные единицы) и количество флаконов, в сигнатуре подробно указывается способ применения и вспомогательное вещество.

Пример

Rp.: Pasomycini 500 00 ED (может быть 1 000 000)

D.t.d. № 6 in flac.

S. содержимое 1 флакона растворить в 5,0 мл 0,25%-ного раствора новокаина, по 500 000 ED 1 раз в день внутримышечно.

Глава 6

НЕСОВМЕСТИМОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Несовместимость лекарственных веществ — это ослабление, исчезновение или извращение терапевтического эффекта лекарственных веществ либо усиление их побочного или токсического действия при совместном применении.

Несовместимость лекарственных веществ бывает фармакологической, т. е. обусловленной их фармакодинамическими или фармакокинетическими особенностями, и фармацевтической, связанной с физико-химическим или химическим взаимодействием лекарств при нарушении технологии изготовления или условий хранения.

Фармакологическая несовместимость обусловлена фармакокинетическими или фармакодинамическими взаимодействиями между препаратами.

Фармакокинетическое взаимодействия — это изменение одной или нескольких характеристик лекарственного вещества (всасывания, распределения, метаболизма или экскреции).

Эти взаимодействия определяются такими параметрами, как концентрация в сыворотке, время полужизни, связывание с белками, количество в крови свободного препарата, скорость и количество экскретируемого препарата.

К фармакодинамическому взаимодействию относят изменения реакции организма больного на лекарственный препарат.

Изменения всасывания лекарственных средств

На всасывание лекарственных препаратов могут влиять многие факторы:

- 1) изменения объема, состава, вязкости или осмотического давления желудочно-кишечного тракта и его содержимого;

- 2) физико-химическое взаимодействие в желудочно-кишечном тракте (формирование комплексных соединений, или хелатов);
- 3) изменения проницаемости слизистой, процесса активного транспорта питательных веществ через мембраны при токсическом действии некоторых препаратов на слизистую оболочку кишечника (неомицина, колхицина);
- 4) изменения кровотока в органах желудочно-кишечного тракта;
- 5) изменения pH пищеварительных соков;
- 6) изменения скорости опорожнения желудка: при замедлении эвакуации пищи из желудка скорость всасывания лекарственного препарата снижается;
- 7) изменение моторики желудочно-кишечного тракта, влияющее на скорость всасывания препарата и количество всосавшегося в кровь лекарственного вещества. Умеренное усиление моторики ведет к увеличению скорости всасывания, но не влияет на количество попавшего в кровь препарата. Резкое усиление моторики значительно снижает как скорость всасывания, так и концентрацию препарата в крови. Замедление моторики снижает скорость всасывания, но не оказывает влияния на количество препарата, попавшего в кровь.

Изменения всасывания лекарственных средств обычно не вызывают сколько-нибудь значимых побочных или токсических действий, однако могут влиять на некоторые фармакокинетические параметры. В случаях, если препарат имеет короткий период полужизни или для получения ожидаемого терапевтического эффекта необходимо быстрое достижение пиковой концентрации в плазме (свойственно снотворным препаратам, анальгетикам), риск возникновения побочных эффектов возрастает.

Изменения распределения

После завершения процесса всасывания лекарственного вещества для достижения требуемого терапевтического эффекта необходима его доставка к рецепторам органов и тканей. Препараты, имеющие кислую реакцию, связываются для этого с альбумином плазмы, препараты-основания — с α_1 -кислым гликопротеином. Если в крови оказывается препарат, обладающий более высоким сродством с альбуминами плазмы, химическая связь с предыдущим препаратом разрывается. В результате конкурентного взаимодействия препарат, обладающий более высоким сродством

с альбуминами плазмы, вытеснит из связи с ними препарат с меньшим сродством. Это приводит к увеличению в сыворотке крови свободной, или активной фракции того препарата, который хуже связывается с белками, и его действие усиливается.

Изменения метаболизма

Метаболизм (биотрансформация) лекарственных препаратов может происходить в печени, почках, легких, стенке кишечника. Лекарственные вещества, проходящие процессы метаболизма, могут становиться более или менее активными. Чаще метаболизм приводит к превращению жирорастворимых веществ в более полярные, а затем водорастворимые. Эти метаболиты менее биологически активны, а биотрансформация облегчает их экскрецию с мочой или желчью. Некоторые вещества после завершения процессов метаболизма становятся более активными, чем до него. В итоге, если лекарственное взаимодействие приводит к ускорению метаболизма препарата (объекта), то наиболее вероятно уменьшение времени его биологического действия, однако если активен именно метаболит препарата, то такое же взаимодействие может усилить его действие. Большинство метаболических реакций (окисление, восстановление, гидролиз) происходит в микросомах печени без участия ферментов. Однако в процессах биотрансформации участвуют и некоторые немикросомальные печеночные ферменты (алкоголь- и альдегиддегидрогеназы, эстеразы, амидазы). Поэтому количество и активность печеночных метаболических ферментов обуславливают вероятность возникновения и выраженность взаимодействия между лекарственными препаратами. На лекарственное взаимодействие определенным образом влияют изменения активности ферментов, возраст, имеющиеся заболевания, врожденные особенности ферментных систем.

В обезвреживании любых поступающих в организм веществ принимают участие ферментные системы окислительного метаболизма. Наиболее важной такой системой является система цитохрома P450. Большие количества этого фермента определяются в эндоплазматическом ретикулуме или микросомах гепатоцитов и энтероцитах тонкой кишки, низкие концентрации его имеются во внепеченочных тканях (почках, легких, головном мозге). Этот фермент имеет множество изоформ, из них около десятка оказывают влияние на метаболизм лекарственных препаратов. Цито-

хром $3A_4$ — основной фермент, обнаруживаемый в печени человека. Он составляет около 30% от общего количества цитохромов в организме и участвует в метаболизме примерно половины всех лекарственных препаратов. Цитохром $3A_4$ обуславливает лекарственные взаимодействия в тех случаях, когда происходит индукция или угнетение микросомальных ферментов.

Многие лекарственные вещества и продукты питания могут повышать активность цитохрома P450 и, следовательно, изменять время полужизни лекарства-объекта. Клинически значимые взаимодействия могут вызывать длительное курение, хронический алкоголизм, прием некоторых противосудорожных препаратов (барбитуратов, карбамазепина). Быстрота развития и обратимость индукции ферментов зависит от индуктора и скорости синтеза новых ферментов, который может длиться до нескольких месяцев. Ингибирование ферментов группы цитохромов приводит к изменению метаболизма препарата-объекта. Его время полужизни удлиняется, следовательно, повышается его концентрация. Некоторые ингибиторы влияют сразу на несколько изоформ ферментов (макролидный антибиотик эритромицин). Иногда угнетение нескольких изоформ ферментов вызывает высокие концентрации одного ингибитора. В этом случае доза ингибитора прямо пропорциональна скорости наступления и выраженности его действия. В целом ингибирование развивается быстрее, чем индукция. Путь введения лекарственного препарата влияет на скорость развития и выраженность угнетения активности фермента. При внутривенном введении препарата взаимодействие развивается быстрее.

Изменения выделения

Высокополярные вещества и растворимые в воде метаболиты жирорастворимых веществ выделяются преимущественно почками, в меньшей степени — печенью и молочными железами. Водорастворимые вещества, находящиеся в сыворотке крови, могут выделяться с мочой путем пассивной клубочковой фильтрации, активной канальцевой секреции либо путем блокады активной или пассивной канальцевой реабсорбции.

Препараты, снижающие скорость клубочковой фильтрации, снижают фильтрационное давление путем уменьшения внутрисосудистого объема, снижения артериального давления или сосудистого тонуса почечных артерий.

Многие водорастворимые органические кислоты активно секретируются в проксимальной части канальца. Ингибирование активного транспорта ионов лекарственными препаратами может привести к накоплению препарата-объекта. Конкуренция за транспортные системы между эндогенными (мочевой кислотой) и экзогенными веществами (пенициллинами, цефалоспорины, НПВС) приводит к развитию клинически значимых лекарственных взаимодействий. Реабсорбция лекарственных препаратов происходит в дистальной части канальца и в собирательных трубках и зависит от изменения концентрации препаратов, объемной скорости диуреза и pH мочи по сравнению с таковым для сыворотки крови. При изменении pH мочи в дистальной части канальцев нарушается транспорт органических оснований и кислот и возрастает скорость их экскреции.

Виды фармакодинамического взаимодействия

Фармакодинамическое взаимодействие обусловлено синергическим или антагонистическим эффектом принимаемых лекарственных препаратов. Иногда этот тип лекарственного взаимодействия используется в терапевтических целях, но может встречаться и как побочное действие. Синергизм возникает при участии клеточных рецепторов. В этом случае при приеме двух агонистов одного вида клеточных рецепторов оба препарата усиливают действие друг друга. Иногда, наоборот, один препарат стимулирует несколько видов рецепторов и усиливает действие другого. Возможны и другие механизмы взаимодействия. Антагонизм лекарственных средств — явление, противоположное синергизму. Он появляется при конкурентных взаимоотношениях между двумя препаратами. Конкуренция за специфические рецепторы зависит от времени полужизни, аффинитета и дозы лекарственных веществ. Имеет место и нерепцепторный антагонизм, например, при физико-химических взаимодействиях между двумя лекарственными препаратами.

Факторы, влияющие на лекарственное взаимодействие

На возникновение и развитие лекарственного взаимодействия оказывают влияние многие факторы, в том числе время развития взаимодействия, дозы препаратов, длительность их действия, путь введения и присутствие активных метаболитов.

Время развития взаимодействия

Время развития взаимодействия для разных препаратов различно и может составлять от нескольких минут до нескольких месяцев. Знание времени взаимодействия позволяет избежать его путем приема двух препаратов в разное время. В целом взаимодействие, возникающее вследствие изменения всасывания или распределения, развивается быстрее. Взаимодействие вследствие конкурентного ингибирования ферментов может занимать разное количество времени и развивается длительно, если происходит в результате синтеза ингибиторных белков. Взаимодействия вследствие изменения экскреции лекарственного препарата обычно развиваются быстро, хотя в большей степени зависят от времени полужизни лекарств. Быстрее всего развивается фармакодинамическое взаимодействие, так как синергизм или антагонизм развиваются сразу после попадания в кровь агониста или антагониста.

Дозы лекарственных препаратов

Дозы лекарственных препаратов определяют наличие или отсутствие взаимодействия. В случае, когда препарат-объект дается в дозе, близкой к высшей терапевтической, даже низкие дозы провоцирующего препарата могут вызвать развитие нежелательной реакции. И наоборот, прием низких доз препарата-объекта в сочетании с провоцирующим препаратом может не вызвать взаимодействия. Чем выше доза препарата, вызывающего взаимодействие, тем более оно будет выражено.

Метаболиты

В развитии отсроченного лекарственного взаимодействия имеет значение образование активных метаболитов лекарственных препаратов. Чем меньше скорость образования метаболита, тем позже развивается взаимодействие.

Путь введения

Путь введения также влияет на время и степень выраженности взаимодействия. При пероральном приеме препарата взаимодействие развивается сравнительно медленно. При внутривенном введении препаратов, обладающих высокой биодоступностью, взаимодействие появляется практически мгновенно.

Кроме фармакодинамических и фармакокинетических факторов, на развитие лекарственного взаимодействия могут оказывать

влияние возраст, тяжесть основного и наличие сопутствующих заболеваний, количество принимаемых препаратов и некоторые параметры этих лекарственных препаратов.

Возраст

Чаще всего лекарственные взаимодействия развиваются у стариков и маленьких детей. Это связано с тем, что процессы метаболизма у детей, особенно недоношенных, несовершенны, а у пожилых и старых людей они замедляются. У стариков снижается почечный клиренс, функции печени, повышен рН желудочного содержимого и замедлена его эвакуация. Кроме того, в пожилом и старческом возрасте имеется большее количество сопутствующих заболеваний, следовательно, принимается большее количество лекарств.

Сопутствующие заболевания

Сопутствующие заболевания могут влиять на развитие лекарственного взаимодействия тремя путями, такими как:

- 1) непосредственное влияние самого заболевания на развитие лекарственного взаимодействия. Встречается достаточно часто. Отмечается, когда препарат-объект подвергается биотрансформации в печени до неактивных метаболитов, а провоцирующий препарат подавляет активность печеночных ферментов. При снижении активности фермента концентрация неметаболизированного препарата в крови повышается, что может повлечь за собой развитие лекарственного взаимодействия. Однако при наличии у больного патологии печени побочное действие препарата-объекта не развивается;
- 2) влияние заболевания на дозу и продолжительность приема препарата. Например, при кратковременном применении антибиотика рифампицина при менингококковом менингите лечение обычно проходит гладко. Если же длительно принимать рифампицин (при туберкулезе), то он вызывает индукцию микросомальных ферментов печени;
- 3) явление фармакологической селективности. Препарат, обладающий несколькими разнонаправленными действиями влияет на несколько заболеваний и изменяет действие других препаратов.

Кроме того, существует достаточно длинный список заболеваний, при наличии которых высок риск развития лекарственных взаимодействий.

К ним относят многие заболевания печени, почек, желудка и кишечника, сердечно-сосудистой системы, системные заболева-

ния соединительной ткани, некоторые психические заболевания и инфекции.

Количество принимаемых препаратов

При одновременном приеме более трех лекарственных препаратов риск развития лекарственных взаимодействий существенно возрастает.

Параметры самого лекарственного препарата

Основной характеристикой препарата, влияющей на развитие взаимодействия, является его терапевтическая широта, т. е. размах от высшей терапевтической до токсической дозы. Если препарат имеет небольшую терапевтическую широту, вероятность развития лекарственного взаимодействия возрастает.

Фармацевтическая несовместимость

Фармацевтическая несовместимость — это такое сочетание компонентов лекарственного препарата, при котором в результате взаимодействия лекарственных веществ между собой или со вспомогательными веществами существенно изменяются их физические, химические свойства и терапевтическое действие. Это возможно при производстве и хранении лекарственных препаратов.

Фармацевтическая несовместимость условно делится на физическую и химическую. Иногда в одном препарате сочетаются разные типы несовместимости. Фармацевтическая несовместимость включает нерациональные сочетания лекарственных веществ, при которых происходит снижение или утрата терапевтического эффекта, и несовместимые сочетания, вызывающие усиление побочного или токсического действия препарата.

Физическая и физико-химическая несовместимость

Этот вид лекарственной несовместимости может быть вызван нерастворимостью лекарственных веществ, несмешиваемостью ингредиентов препарата, коагуляцией коллоидных систем, отсыреванием и расплавлением сложных порошков или адсорбцией лекарственных веществ.

Нерастворимость лекарственных веществ

Нерастворимость лекарственных веществ в жидких средах рассматривают как несовместимость в случаях, когда в осадке находятся ядовитые или сильнодействующие вещества либо когда

при изготовлении образуется грубодисперсная взвесь или осадок, который пристаёт к стенкам и дну флакона и мешает точному дозированию препарата.

Несмешиваемость ингредиентов

При изготовлении лекарственных препаратов не смешиваются вещества, разнородные по консистенции, агрегатному состоянию. Например, не смешиваются гидрофобные вещества, масла с водными растворами лекарственных веществ.

Коагуляция коллоидных смесей

Этот процесс может происходить под действием концентрированных растворов электролитов, этанола и других водоотнимающих веществ.

Отсыревание и расплавление сложных порошков

Отсыревание сложных порошков может происходить в случаях, если:

- 1) гигроскопичность смеси веществ выше гигроскопичности отдельных ее составляющих;
- 2) в результате химической реакции происходит выделение воды.

Адсорбция лекарственных веществ

Адсорбция — это процесс осаждения частиц вещества из раствора на поверхности твердого тела (адсорбента). Адсорбция применяется в фармацевтической промышленности для очистки воды, экстракции лекарственных веществ из растительного сырья. Адсорбционными свойствами обладает активированный уголь, тальк, алюминия гидроксид.

Химическая несовместимость

К основным видам химической несовместимости относят реакции образования осадков, гидролиза органических веществ, образования газов, окисления и восстановления.

Образование осадка

В результате различных химических реакций между компонентами лекарственного препарата в жидких лекарственных формах может образовываться осадок. Как правило, образование осадка происходит в реакциях с солями слабых оснований и сильных кислот, солями сильных оснований и слабых кислот, а также в реак-

циях с соединениями тяжелых и щелочно-земельных металлов. Соли слабых оснований и сильных кислот устойчивы лишь в кислой среде, в щелочной среде они выпадают в осадок (соли морфина, атропина, папаверина, димедрол). Соли сильных оснований и слабых кислот (кофеин-бензоат натрия, тиосульфат натрия) неустойчивы в кислой среде. Соединения тяжелых металлов (серебро, свинец, цинк) могут образовывать осадок с дубильными веществами, сердечными гликозидами, соединениями галогенов, алкалоидами и другими группами препаратов.

Гидролиз органических веществ

β -лактамное кольцо бензилпенициллина калиевой соли легко гидролизуется под действием кислот, щелочей, пенициллиназы. Бензилпенициллин разрушается также при сочетании с окислителями, солями тяжелых металлов, этанолом.

Выделение газов

В реакциях может происходить выделение газов, если один из реагентов — соль слабой летучей кислоты (азотистой, угольной) с относительно сильной кислотой или соль слабого летучего основания с относительно сильным основанием либо если между веществами происходит окислительно-восстановительная реакция.

Окислительно-восстановительные реакции

Перманганат калия (сильный окислитель) несовместим с большинством органических лекарственных веществ, с соляной кислотой и ее солями (образование свободного хлора), бромидами (окисление до свободного брома), йодидами (выделение свободного йода), водорода пероксидом (выделение кислорода в кислой среде). Он окисляет этанол в уксусный альдегид и уксусную кислоту, глицерин — в смесь органических кислот. Легко окисляются фенолы и вещества, содержащие фенольные группы (адреналин, морфин). Предложено несколько способов преодоления фармацевтической несовместимости, в том числе использование технологических приемов без изменения состава прописи, введение вспомогательных веществ или изменение состава прописи, замена некоторых лекарственных веществ или замена лекарственной формы.

К числу технологических приемов, позволяющих избежать возникновения несовместимости, относят определенную последовательность растворения или смешивания компонентов сложного препарата.

Большинство случаев несовместимости предотвращают путем применения различных вспомогательных веществ в качестве растворителей, стабилизаторов эмульсий, поглотителей влаги, мазевых основ.

Иногда для преодоления несовместимости производят замену лекарственного вещества сходным (например, калия бромид заменяют на натрия бромид, кодеин — на кодеина фосфат, эуфиллин на теофиллин).

В некоторых случаях одну лекарственную форму заменяют другой: микстуры — на порошки, капли — на микстуры.

Лекарственное взаимодействие между препаратами различных групп

Лекарственные средства, действующие преимущественно на центральную нервную систему

Средства для наркоза

Средства для наркоза не применяют совместно со стимуляторами центральной нервной системы, препаратами лития, ингибиторами моноаминоксидазы. При применении средств для наркоза со снотворными и транквилизаторами угнетающее действие этих препаратов на центральную нервную систему усиливается. Налорфин (антагонист наркотических анальгетиков) сам усиливает угнетение деятельности центральной нервной системы препаратами для наркоза. Бутадиион (ненаркотический анальгетик) усиливает действие тиопентала натрия. Применение недеполяризующих миорелаксантов с некоторыми препаратами для ингаляционного наркоза (циклопропан, фторотан) приводит к усилению угнетения нервно-мышечной передачи. Угнетение нервно-мышечной передачи вплоть до остановки дыхания может развиваться при совместном применении средств для наркоза с линкомицином и аминогликозидами.

Под влиянием циклопропана и фторотана возрастает симпатомиметическое действие трициклических антидепрессантов. При длительном приеме амитриптилина средства для наркоза могут вызвать нарушения сердечного ритма. Те же изменения могут возникнуть при назначении средств для наркоза и дофаминергических противопаркинсонических препаратов либо адреностимуляторов. Гипотензия во время или после операции может развиваться у больных, прохо-

дивших терапию глюкокортикостероидами. Прием антигипертензивных препаратов во время наркоза может вызвать резкое падение артериального давления (коллапс). Препараты для наркоза потенцируют действие непрямых антикоагулянтов (неодикумарина, фенилина). Антиаритмики различных классов совместимы со средствами для наркоза, однако применяются с осторожностью, так как могут вызывать гипотензию и брадикардию.

Дыхательные аналептики снижают эффективность средств для наркоза и применяются для ускорения выведения пациентов из наркоза.

Нейролептики усиливают действие средств для наркоза и могут снижать их побочные явления (тошноту, рвоту).

Препараты группы м-холиноблокаторов используют для снижения нежелательных эффектов после пробуждения от наркоза (брадикардии, бронхоспазма). Чаще для этого применяют метацин, так как он вызывает меньшее по сравнению с другими препаратами этой группы сужение зрачка. Это имеет большое значение для анестезиологов, поскольку изменения ширины зрачка во время оперативного вмешательства позволяют оценивать состояние пациента.

Снотворные средства

Снотворные средства — антагонисты стимуляторов центральной нервной системы.

Снотворные средства потенцируют эффекты противосудорожных, антигистаминных, нейролептических, наркотических анальгетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов, транквилизаторов, ганглиоблокаторов, ингибиторов моноаминоксидазы, алкоголя, средств для наркоза, т. е. совместное применение снотворных средств с наркотическими анальгетиками, налорфином, β -адреноблокаторами, транквилизаторами и нейролептиками усиливает угнетающее действие на центральную нервную систему. Угнетающее действие снотворных препаратов на центральную нервную систему усиливается и при комбинированном применении их с местным анестетиком лидокаином, антигистаминным препаратом кетотифеном, антигипертензивными препаратами (метилдофой, клофелином, резерпином). Кроме того, снотворные препараты — производные барбитуровой кислоты повышают индукцию микросомальных ферментов печени и ускоряют разрушение в печени этих препаратов, а следовательно, снижают их эффективность. Исходя из этого необходимо пом-

нить, что эффективность препаратов, принимаемых совместно с барбитуратами, снижается, а после отмены барбитуратов дозы лекарственных средств нуждаются в корректировке. Производное нитрофуранов фуразолидон уменьшает разрушение снотворных средств в печени, что усиливает действие снотворных препаратов. Существует двусторонний антагонизм между снотворными средствами и дыхательными аналептиками, поэтому дыхательные аналептики применяют при отравлении снотворными.

Противосудорожные (противоэпилептические) средства

Эта разнородная группа лекарственных препаратов включает несколько подгрупп средств, разных по химическому строению, в том числе:

- 1) барбитураты (фенобарбитал, бензонал);
- 2) производные гидантоина (дифенин);
- 3) производные бензодиазепина (клоназепам);
- 4) сукцинимиды (этосуксимид);
- 5) иминостильбены (карбамазепин) и др.

Противосудорожные средства не рекомендуется применять с антидепрессантами, наркотическими анальгетиками, галогеносодержащими препаратами для наркоза, фенотиазиновыми нейролептиками, спиртными напитками.

При совместном назначении противосудорожных препаратов и нейролептиков отмечается усиление угнетения центральной нервной системы, а также снижение эффективности противосудорожных препаратов.

Одновременный прием противосудорожных средств с трициклическими антидепрессантами приводит к повышению судорожной готовности организма. Угнетающее влияние этих препаратов на центральную нервную систему усиливается. Тот же эффект наблюдается при сочетанном приеме противосудорожных и седативных препаратов, блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов. При комбинированном приеме с H_2 -гистаминоблокаторами (ранитидином, циметидином) замедляется инаktivация противосудорожных препаратов в печени и их эффекты усиливаются.

Совместное применение противосудорожных средств с диуретиком диакарбом приводит к повышению выведения с мочой кальция и фосфатов и развитию остеомалации.

Прием пероральных гормональных контрацептивов снижает противосудорожный эффект препаратов данной группы. Высокие дозы эстрогенов и глюкокортикоидов замедляют разрушение

противосудорожных препаратов в печени и приводят к усилению их эффекта.

Противосудорожный эффект усиливает также фолиевая кислота.

Противотуберкулезный препарат изониазид существенно замедляет инактивацию противосудорожных препаратов в печени вплоть до развития отравления препаратами этой группы. Для интоксикации противосудорожными средствами характерны тошнота, рвота, головокружение, головные боли, нарушение зрения, нистагм, нарушение координации движений.

Дифенин увеличивает токсичность сульфаниламидов. Необходимо очень осторожно комбинировать этот препарат с аллопурином, амиодароном, бутадioneм, гепарином, левомецетином ввиду усиления токсического действия дифенина.

Психотропные лекарственные средства

К ним относятся:

- 1) нейролептические препараты — большая группа лекарственных средств, в которую входят:
 - а) производные фенотиазина (аминазин, пропазин, этаперазин, фторфеназин и др.);
 - б) производные тиоксанта (хлорпротиксен);
 - в) производные бутирофенона (галоперидол, дроперидол и др.);
 - г) производные дибензодиазепа (азалептин), и другие группы препаратов.

Нейролептики — антагонисты симпатомиметических средств (адреналина, норадреналина, эфедрина), психостимуляторов, аналептиков, рвотных средств.

Нейролептические средства блокируют центральные α -адренорецепторы, ослабляя эффекты адреномиметических средств.

Нейролептики усиливают угнетение центральной нервной системы средствами для наркоза, снотворными и седативными препаратами, наркотическими анальгетиками, ингибиторами моноаминоксидазы и другими группами лекарственных препаратов.

Следовательно, эти препараты при совместном применении с нейролептическими средствами назначают в меньших дозах. Угнетение деятельности центральной нервной системы возникает при сочетанном применении нейролептиков с противоопухолевым препаратом прокарбазином.

Нейролептики — производные фенотиазина и тиоксантена усиливают действие α - и β -адреноблокаторов, что приводит к развитию брадикардии, гипотензии, нарушениям сердечного ритма, спазму гладкой мускулатуры. Сочетанное применение нейролептических препаратов с антигипертензивным средством клофелином не вызывает снижение артериального давления и может даже привести к развитию гипертонического криза.

При совместном применении нейролептических средств с противопаркинсоническими средствами антипсихотический эффект нейролептиков снижается.

Кроме того, нейролептики — производные бутирофенона, тиоксантена и фенотиазина подавляют противопаркинсонический эффект производных левопы, блокируя дофаминергические рецепторы.

Для симптоматического лечения паркинсонизма применяют центральные м-холиноблокаторы, которые, однако, уменьшают антипсихотический эффект производных фенотиазина и бутирофенона, так как снижается их всасывание в желудочно-кишечном тракте.

Совместное применение нейролептиков с тиазидными диуретиками может привести к резкому снижению артериального давления, однако их мочегонный эффект может снижаться при приеме с производными фенотиазина и тиоксантена.

При применении нейролептиков — производных фенотиазина и бутирофенона с препаратами лития может развиваться токсическая энцефалопатия.

Нейролептики группы бутирофенонов потенцируют действие противосудорожных средств (дифенина, клоназепама).

Нейролептические препараты группы фенотиазина (тизерцин) и бутирофенона при приеме с антидепрессантом амитриптилином дают анальгетический эффект при хронических болях. Между нейролептическими средствами и дофаминергическим препаратом бромокриптином существует фармакологический антагонизм;

- 2) транквилизаторы — группа разнородных по химическому строению препаратов, которая включает:
 - а) производные бензодиазепина (феназепам, лоразепам, сибазон и др.);
 - б) производные дифенилметана (амизил) и препараты других групп.

Транквилизаторы являются антагонистами адрено- и симпатомиметических средств, холиномиметических средств, стимуляторов центральной нервной системы.

Транквилизаторы потенцируют эффекты препаратов, угнетающих центральную нервную систему (нейролептиков, антидепрессантов, наркотических анальгетиков, снотворных средств, антигистаминных и антигипертензивных препаратов). Следовательно, препараты этих групп необходимо применять в меньших дозах.

Угнетающее действие на центральную нервную систему усиливается при сочетанном применении транквилизаторов и β -адреноблокаторов (метопролола, пропранолола), противоопухолевого препарата прокарбазина;

3) антидепрессанты — большая группа психотропных препаратов, включающая:

а) антидепрессанты — ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО):

— необратимого действия (ниаламид);

— обратимого действия (пиразодол, бефол, моклобемид);

б) антидепрессанты — ингибиторы нейронального захвата (трициклические антидепрессанты — ТАД):

— неизбирательные ингибиторы нейронального захвата (имипрамин, кломипрамин, амитриптилин, азафен, дамилена малеинат);

избирательные ингибиторы нейронального захвата (флуоксетин, флувоксамин).

Трициклические антидепрессанты

Трициклические антидепрессанты потенцируют эффекты препаратов, угнетающих центральную нервную систему, — средств для наркоза, наркотических анальгетиков, транквилизаторов, снотворных, антигистаминных и антигипертензивных средств.

Противопоказано применять одновременно трициклические антидепрессанты и ИМАО, так как это приводит к появлению психомоторного возбуждения, повышению температуры тела и артериального давления, нарушениям сознания и летальному исходу.

Это связано с интоксикацией организма катехоламинами, которые под влиянием трициклических антидепрессантов выделяются из связанного состояния, но из-за блока ферментов не инактивируются в печени.

Трициклические антидепрессанты не применяют совместно с адреномиметиками, так как инактивация катехоламинов под действием ТАД замедлена и выражены их побочные эффекты (значительный подъем артериального давления, тахикардия, нарушения сердечного ритма).

При комбинированном приеме трициклических антидепрессантов и антигипертензивных средств центрального действия (клофелина, метилдофы) эффект последних снижается, проявляются побочные эффекты (нарушения сердечного ритма, головная боль, головокружение).

При совместном применении трициклических антидепрессантов и нестероидных противовоспалительных препаратов (бутадио-на) эффективность последних снижается, в большей степени проявляются побочные эффекты ТАД. Под действием трициклических антидепрессантов повышается концентрация в крови ацетилсалициловой кислоты.

При комбинированном приеме трициклических антидепрессантов и нейролептиков их угнетающее влияние на центральную нервную систему усиливается, так как замедляется инактивация нейролептиков в печени. И наоборот, нейролептики группы фенотиазина могут уменьшать разрушение в печени ТАД. Сочетанное применение трициклических антидепрессантов и фенотиазиновых нейролептиков приводит к усилению их побочных эффектов (тахикардии, запорам, сухости во рту).

Одновременный прием трициклических антидепрессантов и препаратов лития может вызвать задержку мочи.

Под действием трициклических антидепрессантов повышается судорожная готовность организма, поэтому пациентам, склонным к судорожным реакциям, необходимо повышать дозы противосудорожных препаратов, однако при этом возможно усиление угнетения центральной нервной системы.

Трициклические антидепрессанты вызывают снижение гипотензивного действия ганглиоблокаторов.

Блокатор H_2 -гистаминорецепторов циметидин замедляет инактивацию в печени имипрамина, вызывая сухость во рту, запор, задержку мочи, тахикардию, ортостатический коллапс. При совместном применении трициклических антидепрессантов и антиаритмиков различных классов возможно нарушение проведения возбуждения и кардиотоксический эффект. Комбинация ТАД с прокарбазином и циклофосфаном приводит к усилению нейротоксического эффекта препаратов и повышению артериального давления.

Нежелателен совместный прием трициклических антидепрессантов с гормональными препаратами. Комбинация с глюкокортикоидами вызывает повышение внутриглазного давления и не применяется у больных с глаукомой; в сочетании с гормонами щитовидной железы возможны приступы стенокардии и нарушения сердечного ритма. Эстрогены и пероральные гормональные контрацептивы замедляют инактивацию трициклических антидепрессантов в печени.

При одновременном применении амитриптилина и диуретиков может развиваться гипергидропексический синдром, связанный с повышением секреции антидиуретического гормона гипофиза. Этот синдром проявляется тошнотой, рвотой, вялостью, сонливостью, повышенной утомляемостью, головными болями, депрессией, потерей ориентировки.

Препараты, защелачивающие мочу (натрия гидрокарбонат, диакарб), замедляют выведение трициклических антидепрессантов с мочой и усиливают их действие. Препараты, закисляющие мочу (кальция хлорид, аскорбиновая кислота) оказывают противоположное действие.

При приеме трициклических антидепрессантов и противотуберкулезного препарата изониазида эффекты ТАД усиливаются.

Прием трициклических антидепрессантов усиливает противопаркинсоническое действие производных левопы (накома, мидантана, депренила), однако возможно развитие нарушений сердечного ритма.

Галоперидол и тизерцин применяют совместно с амитриптилином для уменьшения интенсивности хронических болей.

При совместном приеме ТАД с нитратами и папаверином отмечается усиление их гипотензивного эффекта.

Трициклические антидепрессанты усиливают действие прямых антикоагулянтов вследствие ослабления их инактивации в печени, а также усиления всасывания в кишечнике из-за замедления моторики. Агонисты трициклических антидепрессантов — м-холиноблокаторы. При их совместном применении эффекты препаратов суммируются. Антагонисты трициклических антидепрессантов — препараты раувольфии, противосудорожные и антихолинэстеразные средства, алкоголь.

Антидепрессанты — ингибиторы моноаминооксидазы

ИМАО запрещается принимать с трициклическими антидепрессантами и комбинировать между собой. Антидепрессанты из

группы ингибиторов моноаминоксидазы потенцируют действие средств для наркоза, нейролептиков, транквилизаторов, наркотических анальгетиков, симпатомиметиков, алкоголя. При совместном приеме ИМАО и противопаркинсонических препаратов — производных леводопы замедляется инаktivация катехоламинов, развивается психомоторное возбуждение, тахикардия, поднимается артериальное давление.

Противопоказано сочетанное применение ингибиторов МАО с адреномиметиками из-за высокого риска развития гипертонического криза, выраженной гипертермии, термического поражения структур центральной нервной системы с развитием судорог и летального исхода.

Нежелательно совместное применение ингибиторов МАО с β -адреноблокаторами.

При сочетанном применении ИМАО с антигипертензивными препаратами возможно развитие ортостатического коллапса. Применение ИМАО с резерпином, октадином и метилдофой запрещено.

Нежелательно применение ИМАО с производным нитрофурана — фуразолидоном.

Нежелательно комбинированное применение ингибиторов МАО с тиазидными диуретиками и фуросемидом, так как в этом случае выражен гипотензивный эффект диуретиков.

При совместном применении ИМАО с инсулином и пероральными противодиабетическими средствами возможно развитие гипогликемии.

Прием препаратов йодсодержащих гормонов щитовидной железы вызывает замедление инаktivации в печени катехоламинов и усиление побочных эффектов ингибиторов моноаминоксидазы.

Ингибиторы моноаминоксидазы усиливают гепатотоксическое действие пероральных гормональных контрацептивов.

При совместном применении ИМАО с бензодиазепиновым транквилизатором элениумом возможно развитие системных отеков.

В сочетании с противоопухолевым препаратом прокарбазином повышается риск развития токсической энцефалопатии.

Ингибиторы моноаминоксидазы усиливают побочные эффекты некоторых противомаларийных препаратов (хингамина, акрихина), вызывая изменения состава крови, поражения кожи и сетчатки глаз, психические нарушения.

ИМАО вызывают усиление антихолинергического действия центральных м-холиноблокаторов.

Ингибиторы моноаминоксидазы потенцируют действие ганглиоблокаторов, поэтому при сочетанном их назначении необходимый терапевтический эффект оказывают значительно меньшие дозы.

ИМАО замедляют разрушение в печени антигистаминных средств группы h-гистаминоблокаторов, усиливая их эффекты.

Под влиянием ингибиторов моноаминоксидазы усиливается действие лидокаина как местного анестетика.

Как антиаритмическое средство лидокаин в этих случаях не применяется.

Средства для лечения паркинсонизма

К средствам для лечения паркинсонизма относят две большие группы препаратов:

- 1) противопаркинсонические антихолинергические препараты (циклодол, тропацин, этпентал, динезин и др.);
- 2) противопаркинсонические дофаминергические препараты (леводопа, наком, мидантан, депренил).

Противопаркинсонические антихолинергические препараты обладают центральным м-холиноблокирующим действием. Являются антагонистами ингибиторов холинэстеразы. Противопаркинсонические антихолинергические препараты потенцируют эффекты снотворных препаратов, нейролептиков, транквилизаторов, холиноблокаторов, антигистаминных средств.

Эффекты самих антипаркинсонических препаратов усиливают трициклические антидепрессанты, ИМАО, блокаторы h₁-гистаминорецепторов. Появляется сухость во рту, нарушения зрения, тахикардия.

При комбинированном применении противопаркинсонических антихолинергических препаратов с нитратами отмечается повышение внутриглазного давления, что крайне нежелательно для больных глаукомой.

Противопаркинсонические дофаминергические препараты не проявляют своего действия при комбинированном применении с нейролептиками — производными бутирофенона, тиоксантена, фенотиазина, блокирующими дофаминергические рецепторы.

При сочетанном применении производных леводопы и препаратов лития у больных паркинсонизмом могут развиваться зрительные галлюцинации, нарушения координации движений.

Одновременное назначение производных левопы и ингибиторов моноаминоксидазы из-за возможного накопления в организме активных катехоламинов противопоказано.

При совместном назначении с бензодиазепиновыми транквилизаторами эффект противопаркинсонических дофаминергических средств может снижаться, поэтому дозу препарата необходимо увеличить.

Эффект производных левопы снижается при одновременном назначении нестероидного противовоспалительного средства бутадиона, противосудорожного препарата дифенина, папаверина.

М-холиноблокаторы препятствуют всасыванию левопы в кишечнике, и эффекты ее уменьшаются.

Препараты левопы усиливают эффекты α - и β -адреномиметиков, могут вызывать подъем артериального давления и нарушения ритма сердца. β -адреноблокаторы уменьшают побочные эффекты производных левопы.

По-разному проявляются эффекты препаратов левопы при совместном применении с антигипертензивными средствами. Препарат клофелин снижает противопаркинсонический эффект левопы, в то время как метилдофа значительно его усиливает и приводит к развитию суммированного гипотензивного действия вплоть до развития ортостатического коллапса.

Противопаркинсонический эффект левопы снижается при назначении его с высокими дозами витамина В₆. Эффекты производных левопы усиливаются при совместном применении с трициклическими антидепрессантами, однако возможно появление нарушений сердечного ритма и развитие гипертонического криза. Нарушения сердечного ритма могут возникать и при воздействии фторотана или циклопропана. К нарушениям сердечного ритма и гипотензии приводит одновременное назначение антипаркинсонических дофаминергических препаратов и недеполяризующих миорелаксантов. Побочные эффекты производных левопы могут усиливать антацидные средства, поэтому дозу их необходимо снижать. Допускается совместное применение антихолинергических и дофаминергических антипаркинсонических средств.

Анальгезирующие вещества

К ним относятся:

- 1) наркотические анальгетики. К препаратам этой группы относятся препараты группы морфина и близкие по структуре синтетические соединения (морфин, кодеин, омнопон, бупренор-

фин), а также производные фенилпиперидина (промедол, фентанил, трамадол). Наркотические анальгетики — антагонисты средств, возбуждающих центральную нервную систему, глюкокортикостероидов. Препараты этой группы потенцируют эффекты ненаркотических анальгетиков, антидепрессантов, нейролептиков, транквилизаторов, снотворных средств.

При сочетанном применении наркотических анальгетиков с барбитуратами ускоряется их инаktivация в печени, и обезболивающий эффект наркотических анальгетиков снижается. Анальгетический эффект морфина снижается также приемом дофамина. Замедление инаktivации наркотических анальгетиков в печени и угнетение дыхания вызывает их совместный прием с блокаторами H_2 -гистаминорецепторов.

Фенотиазиновые нейролептики усиливают угнетение наркотическими анальгетиками дыхания и сердечной деятельности. Аминазин повышает анальгетическое, седативное и миотическое действие морфина, поэтому дозу морфина необходимо уменьшить. Комбинированный прием наркотических анальгетиков и трициклических антидепрессантов вызывает угнетение дыхания. Ингибиторы моноаминооксидазы повышают обезболивающий эффект наркотических анальгетиков, однако могут вызывать угнетение дыхания и изменения артериального давления, гипертермию, судороги, утрату сознания в различной степени. Судороги могут вызывать наркотические анальгетики в сочетании с дыхательными аналептиками.

Нестероидный противовоспалительный препарат бутадиион замедляет выделение морфина почками, усиливая его действие на организм. Анальгетический эффект морфина усиливает прозерин.

При одновременном назначении наркотических анальгетиков и ганглиоблокаторов возникает значительное угнетение дыхания, обусловленное подавляющим влиянием морфина на дыхательный центр продолговатого мозга, с одной стороны, и параличом дыхательной мускулатуры миорелаксантами — с другой.

Прием β -адреноблокаторов усиливает угнетающее действие наркотических анальгетиков на центральную нервную систему. Прием морфина снижает спазмолитический эффект папаверина, однако промедол этим действием не обладает.

Наркотический анальгетик фентанил усиливает эффекты инсулина и глюкокортикостероидов.

Наркотические анальгетики усиливают эффекты непрямых антикоагулянтов.

Производное нитрофурана фуразолидон и противоопухолевый препарат прокарбазин значительно усиливают побочные эффекты наркотических анальгетиков.

Прием алкоголя резко усиливает угнетение наркотическими анальгетиками деятельности центральной нервной системы.

Защелачивающие мочу препараты (диакарб, натрия гидрокарбонат) замедляют выведение почками наркотических анальгетиков и усиливают их эффекты. Средства, закисляющие мочу (кальция хлорид, аскорбиновая кислота), оказывают противоположное действие.

Антагонистами наркотических анальгетиков является налорфин и налоксон.

Налорфин устраняет угнетение дыхания, вызванное наркотическими анальгетиками. Налоксон, кроме этого эффекта, нейтрализует вызванный наркотическими анальгетиками обезболивающий эффект.

При передозировке морфина для устранения его побочных действий (брадикардии, тошноты, угнетения дыхания) применяют периферические м-холиноблокаторы (атропин и атропиноподобные вещества);

2) ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС).

Обширная группа лекарственных препаратов, включающая в себя:

а) анальгетики-антипиретики:

- производные пиразолона (анальгин, антипирин, амидопирин);
- производные парааминофенола (фенацетин, парацетамол);

б) нестероидные противовоспалительные препараты:

- салицилаты (кислоту ацетилсалициловую, салициламид, метилсалицилат);
- производные пиразолидиндиона (бутадион);
- производные фенилпропионовой, фенилуксусной, индолуксусной кислот (ортофен, ибупрофен, индометацин, пироксикам).

Анальгетики-антипиретики — производные пиразолона (амидопирин, анальгин, антипирин).

Барбитураты замедляют инактивацию в печени производных пиразолона и усиливают их анальгетический эффект.

Эффекты производных пиразолона усиливаются при их совместном приеме с амидопирином, кодеином, фенацетином, циметидином. Противосудорожный препарат дифенин вызывает усиление побочных эффектов производных пиразолона. Та же картина наблюдается и при совместном приеме препаратов данной группы с пероральными гормональными контрацептивами.

Эффективность применения производных пиразолона снижается при сочетанном приеме с антибиотиком рифампицином и диуретиком верошпироном.

Сами производные пиразолона усиливают действие пероральных противодиабетических препаратов и антибиотиков группы пенициллина за счет замедления выведения их с мочой. Производные пиразолона стимулируют инактивацию в печени непрямых антикоагулянтов, снижая их эффекты.

Производные пиразолона усиливают побочные эффекты парацетамола (агранулоцитоз), мерказолила (лейкопению), некоторых противоопухолевых препаратов (аплазию костного мозга, панцитопению)

Производные парааминофенола (фенацетин, парацетамол)

Парацетамол. Производные барбитуровой кислоты ускоряют разрушение парацетамола в печени, снижая его эффекты. Противосудорожный препарат дифенин приводит к накоплению в организме продуктов метаболизма парацетамола, усиливая его гепатотоксическое действие. Тот же эффект дает совместное применение парацетамола с алкоголем. При совместном назначении с салицилатами возрастает риск токсического поражения почек. Совместное применение парацетамола и амидопирина может вызвать развитие агранулоцитоза. Периферические м-холиноблокаторы замедляют всасывание парацетамола в кишечнике, поэтому его эффекты проявляются позднее. Фенацетин для уменьшения его побочных эффектов рекомендуется применять совместно с пиразолоновыми ненаркотическими анальгетиками (анальгином, антипирином). Фенацетин ослабляет действие гормональных пероральных контрацептивов.

Нестероидные противовоспалительные препараты:

- 1) салицилаты;
- 2) производные пиразолидиндиона (бутадион).

Барбитураты ускоряют разрушение бутадiona в печени, снижая его эффект в обычных дозах. При комбинированном применении с трициклическими антидепрессантами его эффективность также снижается.

Бутадion усиливает действие препарата для наркоза натрия тиопентала, замедляет выведение почками морфина, повышая его эффекты. Замедляет инактивацию в печени противосудорожного препарата дифенина, повышая его эффективность, однако может привести к развитию побочных действий, в том числе нарушению координации движений и нарушениям зрения (диплопии, нистагму).

Производные пиразолидиндиона уменьшают терапевтический эффект производных левопы, усиливают побочные действия препаратов лития. Не рекомендуется применять бутадion совместно с некоторыми нестероидными препаратами (салицилатами, индометацином), так как возрастает риск развития «аспириновых» язв желудка и кровотечений из них. Ульцерогенный эффект бутадiona возрастает при приеме его вместе с непрямыми антикоагулянтами и глюкокортикоидами. Неоднозначное действие оказывает комбинированный прием производных пиразолидиндиона с различными препаратами группы сердечных гликозидов. В частности, повышается инактивация в печени дигитоксина, следовательно, его эффективность снижается, однако при применении дигоксина его терапевтическое действие не изменяется. При совместном применении с диуретиками уменьшается их эффективность, и под влиянием бутадiona с мочой выводится большее количество мочевой кислоты. В связи с высоким риском развития гипогликемии применять бутадion с инсулином и пероральными противодиабетическими средствами необходимо с осторожностью.

Производные пиразолидиндиона замедляют выведение с мочой бензилпенициллинов, повышают нефротоксический эффект цефалоспоринов и поражение костного мозга сульфаниламидами. Бутадion усиливает побочные эффекты цитостатиков.

Производные фенилпропионовой, фенилуксусной, индолуксусной кислот

Ибупрофен повышает концентрацию в плазме крови дигоксина, усиливает побочные эффекты цитостатиков. Побочные действия самого ибупрофена (ульцерогенное действие, возникновение желудочно-кишечных кровотечений) усиливаются при совместном приеме его с глюкокортикоидами и спиртными напитками.

Индометацин подавляет синтез в организме простагландинов, участвующих в регуляции артериального давления, снижая терапевтический эффект β -адреноблокаторов. Повышает нефротоксическое действие диуретика триамтерена и снижает эффекты фуросемида. При сочетанном применении индометацина с антикоагулянтами непрямого действия, бутадионом, алкогольными напитками возрастает риск развития желудочно-кишечных кровотечений.

Антацидные препараты уменьшают активность индометацина.

Индометацин потенцирует противовоспалительный эффект глюкокортикостероидов. Эта комбинация широко применяется при лечении некоторых коллагенозов.

Салицилаты. Совместное применение салицилатов в высоких дозах и трициклических антидепрессантов угрожает летальным исходом.

Салицилаты при совместном применении с бензодиазепиновым транквилизатором седуксеном повышают концентрацию последнего в сыворотке крови и усиливают вызываемое им угнетение деятельности центральной нервной системы. Высокие дозы салицилатов повышают терапевтические и побочные эффекты противосудорожного препарата дифенина.

Неоднозначное действие возникает при приеме салицилатов с различными препаратами группы ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных средств. При совместном применении салицилатов с бутадионом возрастает риск развития желудочно-кишечных кровотечений. При совместном применении с индометацином усиливается ulcerогенный эффект. При комбинированном приеме с парацетамолом возрастает нефротоксическое действие.

Риск образования язв и возникновения желудочно-кишечных кровотечений возрастает при совместном применении салицилатов с антикоагулянтами непрямого действия, гепарином, глюкокортикоидами и спиртными напитками.

Периферические м-холиноблокаторы влияют на всасывание салицилатов в желудочно-кишечном тракте, замедляя проявление их эффектов и усиливая их ulcerогенное действие.

Прием β -адреноблокаторов снижает противовоспалительный эффект ацетилсалициловой кислоты.

Тиазидные диуретики, диакарб и фуросемид замедляют выведение салицилатов с мочой, усиливая их побочные действия. Ацетилсалициловая кислота снижает мочегонное действие верошпирона.

Салицилаты усиливают побочные эффекты некоторых противоопухолевых препаратов (метотрексата, меркаптопурина).

При комбинированном применении ацетилсалициловой кислоты с инсулином и пероральными противодиабетическими препаратами усиливается их гипогликемическое действие.

Ацетилсалициловая кислота усиливает всасывание в кишечнике сердечного гликозида дигоксина.

При длительном приеме ацетилсалициловой кислоты может развиваться гиповитаминоз (уменьшение содержания в организме) витамина С.

Закисляющие мочу средства (кальция хлорид, аскорбиновая кислота) уменьшают выведение салицилатов почками, что может привести к развитию салицилизма (шуму в ушах, снижению слуха, головокружению, сонливости, беспокойству).

Ульцерогенный эффект ацетилсалициловой кислоты снижается при комбинированном применении с блокатором H_2 -гистаминорецепторов циметидином. Эта комбинация рекомендуется при необходимости длительного применения высоких доз ацетилсалициловой кислоты.

Препараты кофеина и кодеина усиливает анальгетический эффект аспирина. Рациональна комбинация ацетилсалициловой кислоты с нитратами, так как при этом возрастает концентрация нитроглицерина в плазме крови, а под влиянием салицилатов уменьшается агрегация тромбоцитов и усиливается коронарный кровоток.

***Лекарственные средства,
действующие преимущественно
на периферические нейромедиаторные процессы***

Средства, влияющие на периферические нейромедиаторные процессы

Ацетилхолин и м-холиномиметики (ацеклидин, карбахолин, аминопиридин, пилокарпин) несовместимы с м-холиноблокаторами, недеполяризующими миорелаксантами, ганглиоблокаторами.

В связи с блокадой фенотиазиновыми нейролептиками и трициклическими антидепрессантами холинорецепторов эффекты м-холиномиметиков могут уменьшаться.

Сочетанное применение м-холиномиметиков и β -адреноблокаторов может привести к развитию выраженной брадикардии.

Антихолинэстеразные средства (аминостигмин, галантамин, прозерин, физостигмин, оксазил, армин и др.) являются антагонистами противоэпилептических и антипаркинсонических средств. Антихолинэстеразные средства несовместимы с деполяризующими миорелаксантами, м-холиноблокаторами, ганглиоблокаторами, β -адреноблокаторами.

В сочетании с антихолинэстеразными препаратами значительно усиливается действие деполяризующих миорелаксантов. Возможна смерть от остановки дыхания.

Антихолинэстеразные вещества используют для лечения побочных эффектов ганглиоблокаторов (атонии кишечника, мочевого пузыря).

При совместном применении антихолинэстеразных препаратов и глюкокортикоидов снижается антиглаукомный эффект антихолинэстеразных препаратов вследствие повышения глюкокортикоидами внутриглазного давления.

Сочетанное назначение антихолинэстеразных препаратов и β -адреномиметиков или сердечных гликозидов приводит к возникновению брадикардии. Антигистаминные препараты блокаторы H_1 -рецепторов, а также местный анестетик новокаин снижают эффективность антихолинэстеразных препаратов.

При совместном применении периферических м-холиноблокаторов и антихолинэстеразных препаратов мускариноподобные эффекты последних снижаются, а нервно-мышечная передача облегчается.

Такая комбинация используется при лечении миастении, нарушений движения после травм головного мозга.

Антихолинэстеразные препараты в сочетании с м-холиномиметиками снижают внутриглазное давление и применяются для лечения глаукомы.

Существует двусторонний антагонизм между антихолинэстеразными препаратами и трициклическими антидепрессантами. Трициклические антидепрессанты снижают миотический эффект антихолинэстеразных препаратов. Антихолинэстеразные препараты (галантамин, прозерин) могут применяться при передозировке трициклических антидепрессантов. Антихолинэстеразные вещества являются антагонистами реактиваторов холинэстеразы (дипироксима, изонитрозина), которых используют при отравлении антихолинэстеразными препаратами. Между антихолинэстеразными препаратами и адреномиметиками также существует двусторонний антагонизм.

М-холиноблокаторы (атропин, скополамин, платифиллин) являются антагонистами холиномиметиков и антихолинэстеразных препаратов. Потенцируют действие α -адреномиметиков, трициклических антидепрессантов, антигистаминных средств, ганглиоблокаторов, барбитуратов.

М-холиноблокаторы замедляют перистальтику кишечника, усиливают всасывание сердечных гликозидов и способствуют развитию их побочных эффектов (нарушений ритма). Периферические м-холиноблокаторы повышают ulcerогенный эффект ацетилсалициловой кислоты и риск возникновения желудочно-кишечного кровотечения. М-холиноблокаторы в сочетании с адреномиметиками и нитратами вызывают повышение внутриглазного давления и осторожно применяются у больных глаукомой. При сочетанном применении периферических м-холиноблокаторов с антиаритмиками I класса (хинидином, новокаинамидом) возможно развитие тахикардии, сухости во рту, нарушения зрения.

Прием антацидных препаратов замедляет всасывание м-холиноблокаторов и их эффекты проявляются позднее.

Защелачивающие мочу средства (диакарб, натрия гидрокарбонат, трисамин) замедляют выведение почками м-холиноблокаторов и усиливают их действие. Закисляющие мочу средства (аммония хлорид, кальция хлорид, аскорбиновая кислота) оказывают противоположный эффект. М-холиноблокаторы применяют для устранения побочных эффектов морфина (угнетения дыхания, тошноты, рвоты, брадикардии). Они снижают мускариноподобные эффекты антихолинэстеразных средств и облегчают нервно-мышечную передачу, что применяется при лечении миастении и нарушения движений после травм головного мозга. Периферические м-холиноблокаторы в комбинации с β_2 -адреномиметиками вызывают расширение бронхов и применяются при лечении бронхиальной астмы. М-холиноблокаторы устраняют брадикардию, вызванную высокими дозами β -адреноблокаторов. М-холиноблокаторы повышают всасывание в кишечнике витаминов группы В. Атропин усиливает эффекты препаратов железа.

Ганглиоблокаторы (бензогексоний, пентамин, гигроний, пахикарпин, пирилен) блокируют Н-холинорецепторы и тормозят передачу возбуждения в вегетативных ганглиях. Потенцируют действие трициклических антидепрессантов, нейролептиков, снотворных препаратов, средств для наркоза, местных анестетиков, спазмолитиков, антигистаминных и антигипертензивных препа-

ратов. Их антагонистами являются антихолинэстеразные средства (галантамин, армин, прозерин) и дыхательные analeптики (бемеград, лобелин). Ганглиоблокаторы усиливают действие адреномиметиков и холиномиметиков на сердце и сосуды.

Мышечные релаксанты (курареподобные средства) делятся на деполяризующие и недеполяризующие.

Миорелаксанты недеполяризующего действия (тубокурарин, диплацин, теркуроний, диоксоний).

Необходимо с осторожностью применять комбинации недеполяризующих миорелаксантов с производными левопы и средствами для ингаляционного наркоза во избежание развития гипотензии.

Усиление действия недеполяризующих миорелаксантов происходит при их приеме на фоне гипокалиемии.

Недеполяризующие миорелаксанты несовместимы с антикоагулянтом гепарином и некоторыми сердечными гликозидами (строфантином). Препараты этой группы усиливают и пролонгируют действие антибиотиков группы стрептомицина, мономицина, полимиксина.

При сочетанном применении с антихолинэстеразными средствами уменьшается расслабление мышц, вызванное недеполяризующими миорелаксантами, поэтому антихолинэстеразные препараты используют для прекращения действия недеполяризующих миорелаксантов.

Для устранения эффектов недеполяризующих миорелаксантов применяют также комбинацию их с никотиномидом.

Деполяризующие мышечные релаксанты (дитилин). Некоторые средства для наркоза (кетамин, сомбревин, фторотан) усиливают действие деполяризующих миорелаксантов вплоть до развития остановки дыхания. Возможно развитие выраженной гипертермии. При длительном приеме сердечных гликозидов назначение деполяризующих миорелаксантов приводит к развитию тяжелых нарушений ритма. Миорелаксирующий эффект дитилина усиливает нейрорептик пропазин, а также некоторые противоопухолевые препараты (циклофосфан, тиофосфамид). Дитилин уменьшает противопаркинсоническое действие производных левопы.

Средства, действующие преимущественно на периферические адренергические процессы

Их делят на адреномиметики и адреноблокаторы.

Адреномиметики, в свою очередь, делятся на две группы:

- 1) средства, стимулирующие α - и α - + β -адренорецепторы (адреналин, норадреналина гидротартрат, мезатон, эфедрин, нафтизин);
- 2) β -адреностимуляторы (изадрин, сальбутамол, фенотерол, добутамин, беродуал).

Адреноблокаторы включают две основные группы:

- 1) α -адреноблокаторы:
 - а) производные алкалоидов спорыньи (дигидроэрготамин, дигидроэрготоксин, синепрес);
 - б) синтетические α -адреноблокаторы (фентоламин, тропафен);
 - в) избирательные блокаторы α_1 -адренорецепторов (празозин, доксазозин);
- 2) β -адреноблокаторы:
 - а) неизбирательные (некардиоселективные) β -адреноблокаторы (анаприлин, тимолол, окспренолол);
 - б) избирательные (кардиоселективные) β -адреноблокаторы (атенолол, метопролол).

Адреномиметические препараты

1. Лекарственные средства, стимулирующие α - и α - + β -адренорецепторы.

При сочетанном применении средств этой группы с некоторыми препаратами для ингаляционного наркоза (фторотаном, циклопропаном) могут возникать опасные для жизни нарушения сердечного ритма. Трициклические антидепрессанты (имипрамин, амитриптилин) повышают побочные эффекты адреномиметиков (резкую гипертензию, тахикардию, нарушения сердечного ритма). Опасно для жизни сочетание адреномиметиков и антидепрессантов — ингибиторов моноаминоксидазы, так как при этом возникает значительная гипертензия, гипертермия, судороги и возможен смертельный исход.

Взаимодействие адреномиметиков и симпатолитиков достаточно сложно и зависит от конкретного препарата. При совместном применении адреналина и норадреналина с октадином и резерпином возникают гипертензия и нарушения сердечного ритма. Адреномиметик эфедрин подобными эффектами не обладает и применяется для устранения ортостатической гипотензии, вызываемой октадином. Однако на фоне приема октадина и резерпина снижается бронхолитический эффект эфедрина. При сочетанном применении адреномиметиков и сердечных гликозидов

возрастает риск развития нарушений сердечного ритма. Побочные эффекты адреномиметиков значительно усиливаются при комбинированном приеме с производным нитрофурана фуразолидоном и противоопухолевым препаратом прокарбазином.

Некоторые нейролептики — производные фенотиазина (аминазин, тизерцин), тиоксантена (хлорпротиксен) и бутирофенона (галоперидол, дроперидол) снижают прессорное действие адреномиметиков и даже могут усиливать гипотензию. Прессорный эффект норадреналина снижается при совместном приеме с препаратами лития.

Сами адреномиметики снижают миорелаксирующий эффект недеполяризующих миорелаксантов (диплацина, тубокурарина, ардуана, диоксония).

Прессорное действие норадреналина усиливает психостимулятор фенамин, нитраты.

α -адреномиметические эффекты препаратов данной группы усиливают противопаркинсонические средства — производные левопы, однако возможно развитие гипертензии. Препараты группы ганглиоблокаторов повышают чувствительность адренорецепторов, усиливая эффекты адреномиметиков. Следствием повышения чувствительности периферических α -адренорецепторов является повышение эффектов норадреналина при совместном приеме его с гипотензивным средством клофелином.

Сочетанное применение нескольких адреномиметиков приводит к резкой гипертензии, нарушениям сердечного ритма и даже летальному исходу. Совместный прием адреномиметиков и неизбирательных α -адреноблокаторов снижает гипертензивное и гипертермическое влияние адреномиметиков, устраняет нарушения ритма сердца, прессорное действие при этом уменьшается, либо возникает обратный эффект. Избирательные β -адреноблокаторы вызывают усиление прессорного эффекта адреномиметиков и угнетают распад гликогена, вызываемый адреналином и норадреналином. Избирательные β -адреноблокаторы таким действием не обладают.

Адреномиметик адреналин удлиняет местные эффекты анестетиков новокаина и лидокаина, снижая их системное действие, поэтому данную комбинацию применяют для проведения местной анестезии. Однако при этом возможно проявление местных (замедления заживления раны, некроза тканей) и системных (гипертензии, тахикардии) эффектов самого адреналина. Падение артериального давления (системный эффект местных анестетиков)

можно купировать только назначением мезатона. При применении в этом случае адреналина возможны появление фибрилляции желудочков и смертельный исход.

Препараты группы адреномиметиков ускоряют разрушение в печени пероральных гормональных контрацептивов, снижая их эффект. Инактивацию самих адреномиметиков ускоряют гестагенные препараты. Адреномиметики снижают эффективность инсулина и пероральных противодиабетических препаратов, вызывая повышение уровня глюкозы в крови. Гормоны щитовидной железы и глюкокортикостероиды усиливают эффекты адреномиметиков, в том числе побочные.

Существует двусторонний антагонизм между адреномиметиками, м-холиномиметиками и антихолинэстеразными средствами. Однако комбинация адреномиметика мезатона и м-холиномиметика пилокарпина применяется для снижения внутриглазного давления у больных глаукомой. Адреномиметики являются фармакологическими антагонистами гистамина и применяются для устранения его побочных эффектов.

2. β -адреномиметические лекарственные средства.

Сочетанное применение β -адреномиметиков и α -адреномиметиков нерационально, так как приводит к развитию грубых нарушений сердечного ритма. Однако при бронхиальной астме используется комбинация изадрина и эфедрина.

Совместное применение изадрина с трициклическим антидепрессантом амитриптилином может привести к нарушениям сердечного ритма и тахикардии. Нарушения сердечного ритма также возникают при комбинации β -адреномиметиков и противопаркинсонических препаратов — производных левопы (левопы, накома, мидантана).

β -адреномиметики применяют совместно с антигистаминными препаратами. Комбинация β -адреномиметиков с м-холиноблокаторами и спазмолитиками (теофиллин) вызывает выраженное бронхолитическое действие и применяется при лечении бронхиальной астмы. Однако не рекомендуется комбинировать теофиллин и эфедрин, так как при этом возникают повышенная возбудимость, бессонница, тахикардия, тремор рук, нарушения сердечного ритма. Для лечения бронхиальной астмы широко применяют комбинацию селективных β_2 -адреностимуляторов (сальбутамола, фенотерола) и глюкокортикостероидов.

β -адреномиметики являются антагонистами β -адреноблокаторов. Кардиоселективные β -адреноблокаторы уменьшают кардио-

стимулирующее действие изадрина и орципреналина. Некардиоселективные β -адреноблокаторы уменьшают также бронхолитический и токолитический эффекты β -адреномиметиков.

Адреноблокаторы

1. Блокаторы α -адренорецепторов несовместимы с адреномиметиками и дыхательными analeптиками. При совместном применении α -адреноблокаторов и α -адреномиметиков прессорное действие последних уменьшается или извращается.

Нейролептики (производные фенотиазина, бутирофенона и тиоксанта), обладая некоторой α -адреноблокирующей активностью, усиливают действие α -адреноблокаторов.

При лечении гипертонической болезни и симптоматических гипертоний применяется комбинация α - и β -адреноблокаторов.

Совместное применение α -адреноблокаторов и антиаритмика новокаинамида приводит к значительному уменьшению ударного объема сердца.

α -адреноблокатор дигидроэрготамин снижает эффективность нитратов.

При сочетанном применении нескольких α -адреноблокаторов возрастают их побочные эффекты.

2. Блокаторы β -адренорецепторов несовместимы с β -адреномиметиками (изадрин, сальбутамол, фенотерол) и бронхолитиками. Потенцируют эффекты барбитуратов, наркотических анальгетиков, м-холиномиметиков, антихолинэстеразных средств и препаратов, суживающих просвет бронхов. При сочетанном применении β -адреноблокаторов и препаратов для внутривенного наркоза возможно развитие бронхоспазма. Фторотановый наркоз у больных, длительно применявших β -адреноблокаторы, вызывает брадикардию и гипотензию. Нейролептические средства (производные фенотиазина и тиоксанта) усиливают действие β -адреноблокаторов, вызывая развитие брадикардии, гипотензии, сонливости, нарушения сердечного ритма, бронхоспазма и спазма сосудов конечностей. Блокатор H_2 -гистаминовых рецепторов циметидин замедляет инактивацию β -адреноблокаторов, повышая их концентрацию в плазме крови. Это приводит к проявлению побочных эффектов β -адреноблокаторов, таких как брадикардия и гипотензия.

Назначение неизбирательных β -адреноблокаторов и препаратов, понижающих уровень сахара в крови (инсулина, пероральных противодиабетических препаратов), нежелательно, так как это может привести к развитию гипогликемии, связанной с блокадой ком-

пенсаторного адренергического гликогенолиза. Однако по клиническому течению гипогликемия, вызванная β -адреноблокаторами, отличается от таковой, наблюдаемой при применении одних только сахаропонижающих средств: вместо характерной тахикардии развивается брадикардия, тремор конечностей может отсутствовать, также наблюдается подъем диастолического давления, вызываемый повышением вследствие гипогликемии подъемом уровня адреналина в крови в условиях блокады β -адренорецепторов. В случае применения избирательных β -адреноблокаторов с сахаропонижающими препаратами подобного действия не наблюдается.

β -адреноблокаторы усиливают угнетающее влияние наркотического анальгетика морфина на деятельность центральной нервной системы, поэтому данная комбинация лекарственных препаратов должна применяться с осторожностью. При комбинированном назначении β -адреноблокаторов и нестероидного противовоспалительного препарата индометацина антигипертензивное действие β -адреноблокаторов снижается. В то же время β -адреноблокаторы уменьшают противовоспалительное действие салицилатов.

β -адреноблокаторы ослабляют действие антигистаминных препаратов — блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов. Комбинация β -адреноблокаторов с антиаритмиками (хинидином, новокаином) приводит к снижению сократительной функции миокарда, а сочетанное применение с лидокаином в качестве антиаритмика усиливает его побочное системное действие.

Комбинация β -адреноблокаторов с препаратами лития рациональна и применяется для лечения гипертензии.

Для лечения гипертонической болезни β -адреноблокаторы комбинируют с такими антигипертензивными препаратами, как блокаторы медленных кальциевых каналов (нифедипин, верапамил), мочегонные средства (фуросемид), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл).

Вместе с тем комбинированное назначение β -адреноблокаторов с клофелином нежелательно из-за высокого риска развития ортостатической гипотензии, брадикардии, сердечной недостаточности.

Прекращение приема клофелина может вызвать выраженную гипертензию, беспокойство, повышенную возбудимость, нарушения сна, боли в животе, гиперсаливацию, тахикардию, тремор конечностей, что связано с усилением выделения норадреналина на фоне блокады β -адренорецепторов. Комбинация β -блокаторов

с гипотензивными препаратами (метилдофой, резерпином) также нежелательна.

Прием алкогольных напитков на фоне лечения β -адреноблокаторами приводит к развитию ортостатической гипотензии.

Местное применение некоторых β -адреноблокаторов (тимолола в виде глазных капель) и м-холиномиметика пилокарпина приводит к снижению внутриглазного давления и применяется для лечения глаукомы. Однако возможны проявления системного действия этих групп препаратов в виде развития брадикардии. Сочетанное применение β -адреноблокаторов и периферических м-холиноблокаторов устраняет развивающуюся под влиянием β -адреноблокаторов брадикардию. Сократительная функция сердца при этом не изменяется.

При совместном применении β -адреноблокаторов и антиаритмика амиодарона повышается их антиаритмический и антиангинальный эффект, однако при приеме слишком высоких доз возможны развитие брадикардии и нарушения проведения нервного импульса по миокарду.

Неизбирательные β -адреноблокаторы повышают прессорное действие адреномиметика адреналина, тогда как избирательные β -адреноблокаторы, блокируя β_2 -адренорецепторы сосудов, устраняют их расширение.

β -адреноблокаторы являются антагонистами глюкокортикоидов.

β -адреноблокаторы являются фармакологическими антагонистами β -адреномиметиков. Кардиоселективные β_1 -адреноблокаторы снижают кардиотонизирующее действие изадрина. Избирательные β -адреноблокаторы снижают бронхолитический и токолитический эффекты некоторых β -адреномиметиков (фенотерола, изадрина, сальбутамола, тербуталина).

β -адреноблокаторы являются фармакологическими антагонистами антиангинальных препаратов (оксифедрина, нонахлазина), спазмолитиков (эуфиллина, теофиллина).

3. Антигистаминные лекарственные средства делят на блокаторы H_1 - и H_2 -гистаминовых рецепторов.

Блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов (димедрол, супрастин, тавегил, лоратадин и др.) являются антагонистами холиномиметиков и антихолинэстеразных препаратов, рвотных средств, прямых и непрямых антикоагулянтов. Антигистаминные средства потенцируют эффекты препаратов, угнетающих центральную нервную систему (барбитуратов, нейролептиков, транквили-

заторов, противосудорожных препаратов), увеличивают токсичность некоторых антибиотиков (стрептомицина, неомицина, канамицина).

При сочетанном применении антигистаминных препаратов и трициклических антидепрессантов усиливаются их м-холинолитические эффекты, в том числе повышение внутриглазного давления, поэтому данную комбинацию не применяют у больных глаукомой. При комбинированном приеме с антидепрессантами (ингибиторами моноаминооксидазы) замедляется разрушение антигистаминных средств в печени и усиливаются их побочные эффекты. Антигистаминные средства усиливают побочные эффекты периферических м-холиноблокаторов.

При взаимодействии антигистаминных препаратов со снотворными и седативными препаратами в первое время их действие усиливается, но затем инактивация в печени ускоряется и эффекты снижаются. Антигистаминные средства усиливают побочные эффекты центральных м-холиномиметиков (тахикардию, сухость во рту, нарушения зрения). Сочетание высоких доз антигистаминных препаратов с дыхательными аналептиками приводит к развитию судорожного синдрома. Антигистаминные препараты усиливают ulcerогенный эффект и повышают риск развития желудочно-кишечных кровотечений при их совместном приеме с нестероидными противовоспалительными средствами.

Сочетанное применение с β -адреноблокаторами снижает антигистаминовый эффект препаратов данной группы.

Прием антигистаминных препаратов с антигипертензивным средством клофелином, противоопухолевым препаратом прокарбазином и спиртными напитками вызывает усиление угнетающего влияния блокаторов H_1 -гистаминорецепторов на центральную нервную систему, которое проявляется сонливостью, снижением концентрации внимания, головокружением, нарушением координации движений.

Некоторые антигистаминные средства (дипразин, димедрол) усиливают действие наркотических анальгетиков и предупреждают действие гистамина, выделяющегося из травмированных тканей, поэтому данную комбинацию используют при подготовке больных к хирургическим вмешательствам.

Блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов (циметидин, ранитидин, фамотидин, омепразол).

Производные барбитуровой кислоты ускоряют инактивацию в печени H_2 -гистаминоблокаторов, уменьшая их эффективность.

Кроме того, антигистаминные препараты этой группы могут вызывать кумуляцию в организме барбитуратов, что сопровождается сонливостью, апатией, поэтому дозу барбитуратов необходимо снизить.

Циметидин замедляет всасывание в кишечнике нейролептика аминазина, антибиотиков тетрациклинового ряда, противогрибковых препаратов (кетоконазола), снижает разрушение в печени бензодиазепиновых транквилизаторов (сибазона, диазепама, мезапама), повышая их концентрацию в плазме крови и усиливая их эффекты, однако не влияет на метаболизм в печени транквилизатора тазепама, который в этом случае является препаратом выбора. Замедляется также инаktivация в печени трициклических антидепрессантов, что приводит к усилению их побочных эффектов (тахикардии, ортостатической гипотензии, нарушения зрения). То же действие блокаторы H_2 -гистаминорецепторов оказывают на противосудорожные препараты и наркотические анальгетики, усиливая вызываемое ими угнетение дыхания. Антигистаминные препараты данной группы усиливают побочное действие β -адреноблокаторов (гипотензию, брадикардию) в связи с замедлением их инаktivации в печени и накоплением в организме.

Совместное назначение циметидина с нестероидными противовоспалительными средствами и ненаркотическими анальгетиками — производными пиразолона (амидопирином, анальгином, антипирином) и пиразолидиндиона (бутадионом) нерационально, так как происходит замедление инаktivации последних в печени, что приводит к накоплению их в организме и проявлению побочных эффектов (агранулоцитоза).

Циметидин замедляет секрецию желудочного сока.

Комбинация циметидина и дофамина приводит к развитию предсердной тахикардии.

Блокаторы H_2 -гистаминорецепторов при комбинированном применении вызывают повышение концентрации в плазме крови антагонистов ионов кальция и спазмолитиков (эуфиллина, теофиллина), усиливая их побочные эффекты.

Совместное назначение циметидина с препаратами инсулина и пероральными противодиабетическими средствами приводит к развитию гипогликемии. Ранитидин подобным действием не обладает.

Антацидные препараты и противорвотное средство метоклопрамид при совместном приеме замедляют всасывание антигистаминных средств.

Циметидин уменьшает повреждающее действие на слизистую оболочку желудка производных салициловой кислоты.

Рациональна комбинация циметидина и периферического м-холиноблокатора пирензепина у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и синдромом Золлингера—Эллисона. При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки применяется комбинация циметидина и метронидазола для эрадикации геликобактер пилори. Используются комбинации антигистаминных препаратов этой группы с препаратами ферментов поджелудочной железы.

Средства, действующие преимущественно в области чувствительных нервных окончаний

Местные анестетики (анестезин, новокаин, дикаин, лидокаин, пиромекаин и др.). Действие местных анестетиков потенцируют α - и β -адреномиметики, холиноблокаторы, производные барбитуровой кислоты, антигистаминные средства. Антагонистами местных анестетиков являются м-холиномиметики, ингибиторы холинэстеразы, препараты, содержащие ионы кальция. Существует двусторонний антагонизм между новокаином и сульфаниламидами.

Местное действие анестетиков данной группы, особенно лидокаина, усиливают антидепрессанты — ингибиторы моноаминоксидазы. Токсические судорожные эффекты местных анестетиков ослабляются противоэпилептическими средствами.

Слабительные средства (кафиол, сенаде, гутталакс, бисакодил). Слабительное действие потенцируют м-холиномиметики, антихолинэстеразные средства, адреноблокаторы, гистамин, серотонин. Угнетающее действие оказывают наркотические анальгетики, адреномиметики, спазмолитики, м-холиноблокаторы, ганглиоблокаторы, антигистаминные препараты. Слабительные препараты уменьшают всасывание сердечных гликозидов, уменьшая их эффективность. Однако при длительном применении слабительных средств может развиваться гипокалиемия, на фоне которой побочные и токсические эффекты сердечных гликозидов усиливаются.

Вследствие развития гипокалиемии может усиливаться также эффективность недеполяризующих миорелаксантов. Гипокалиемия может развиваться при сочетанном применении слабительных средств и минералокортикоидов.

При совместном назначении слабительных средств и диуретиков происходит уменьшение содержания в организме ионов калия, натрия, магния. Кроме того, возможно развитие дегидратации.

Назначение антибиотиков на фоне приема слабительных средств приводит к снижению их эффективности из-за уменьшения всасывания.

Средства, действующие на сердечно-сосудистую систему

Сердечные гликозиды (кардиотонические средства) — группа препаратов, имеющих растительное происхождение.

К ним относятся:

- 1) препараты наперстянки пурпуровой (кордигит, дигитоксин);
- 2) препараты наперстянки шерстистой (дигоксин, целанид);
- 3) препараты строфанта (строфантин К);
- 4) препараты ландыша (коргликон).

Сердечные гликозиды ослабляют действие антикоагулянтов, усиливают побочные эффекты препаратов лития. Дигитоксин ускоряет инактивацию в печени барбитуратов, снижая их эффективность, поэтому при необходимости приема комбинации сердечных гликозидов и барбитуратов больным назначают дигоксин. При сочетанном применении сердечных гликозидов и антихолинэстеразных средств может развиваться брадикардия.

α - и β -адреноблокаторы, спазмолитики группы эуфиллина, а также β -адреномиметики при совместном применении вызывают усиление аритмогенного эффекта сердечных гликозидов. Комбинированное применение β -адреноблокаторов и препаратов наперстянки приводит к суммации эффекта замедления предсердно-желудочковой проводимости и развитию атриовентрикулярных блокад и брадикардии. К развитию брадикардии приводит сочетанное применение сердечных гликозидов и антиаритмиков. Некалийсберегающие диуретики (гипотиазид, фуросемид), гипотензивные препараты и спазмолитики группы эуфиллина повышают токсичность сердечных гликозидов, поэтому больным лучше назначать верошпирон или триамтерен. Некоторые транквилизаторы (седуксен) вызывают накопление сердечных гликозидов в организме. Противосудорожный препарат дифенин ускоряет биотрансформацию дигитоксина, снижая его активность, но не влияет на инактивацию дигоксина. Наркотические анальгетики

и противокашлевые препараты, содержащие кодеин, противорвотный препарат метоклопрамид замедляют перистальтику кишечника и повышают всасывание сердечных гликозидов, усиливая их токсическое действие. Блокаторы H_2 -гистаминорецепторов приводят к повышению в плазме концентрации сердечных гликозидов.

По-разному проявляют свое действие сердечные гликозиды в сочетании с различными антигипертензивными средствами. При сочетанном применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (каптоприла, эналаприла) и дигоксина возрастает его концентрация в сыворотке крови и усиливаются побочные эффекты, особенно выраженные у больных с патологией почек и пороками сердца. Клофелин вызывает угнетение предсердно-желудочковой проводимости сердечными гликозидами. При сочетанном назначении дигоксина и метилдофы возможно развитие нарушений сердечного ритма. Вазодилататор натрия нитропруссид ускоряет выведение препаратов наперстянки с мочой, уменьшая их эффективность.

Применение препаратов наперстянки совместно с октадином и резерпином приводит к развитию брадикардии. Антагонисты ионов кальция (нифедипин, амлодипин) назначают для профилактики и лечения стенокардии, возникающей при применении сердечных гликозидов, повышающих потребность сердца в кислороде.

Применение слабительных средств уменьшает всасывание сердечных гликозидов и их эффективность. Противодиарейные препараты оказывают противоположный эффект.

Пациентам, принимающим сердечные гликозиды, опасно в плане повышения их побочных эффектов состояние гипокалиемии. Гипокалиемия может возникать при массивном введении глюкозы, длительном применении слабительных средств, амфотерицина В, приеме инсулина, пероральных противодиабетических препаратов, глюкокортикоидов. Препараты, содержащие калий, уменьшают нежелательные эффекты сердечных гликозидов.

Антагонистами сердечных гликозидов являются средства для наркоза, барбитураты, местные анестетики, соли калия, резерпин, новокаин, верошпирон. Периферические м-холиноблокаторы улучшают всасывание в кишечнике сердечных гликозидов, усиливая их эффекты.

Замедление всасывания сердечных гликозидов происходит при их совместном применении с антацидными препаратами.

Йодсодержащие гормональные препараты щитовидной железы ускоряют выведение сердечных гликозидов из организма и снижают чувствительность к ним миокарда.

Эффективность гликозидов снижается при совместном применении с антибиотиками неомицином и рифампицином. Некоторые противоопухолевые препараты (циклофосфан, прокарбазин), антибиотики тетрациклинового ряда и эритромицин, напротив, повышают концентрацию в крови дигоксина.

Глюкокортикоиды и салицилаты повышают толерантность организма к сердечным гликозидам.

Антиаритмические средства (хинидин, новокаинамид, этмозин, аймалин, амиодарон и др.) снижают возбудимость тканей сердца; не применяются с адреномиметиками, м-холиноблокаторами, психостимуляторами, гормонами щитовидной железы; являются синергистами сердечных гликозидов, м-холиномиметиков, антихолинэстеразных препаратов, симпатолитиков, препаратов для наркоза; потенцируют действие препаратов, содержащих ионы магния.

Аймалин не применяют совместно с препаратами для наркоза из-за угнетения сердечной деятельности, однако он используется для устранения нарушений ритма, вызванных сочетанным назначением средств для наркоза и адреналина гидрохлорида.

Отрицательное дромотропное действие аймалина усиливается при приеме трициклических антидепрессантов. Аймалин не комбинируют с амиодароном и сердечными гликозидами.

Комбинация аймалина и хинидина сульфата применяется только для купирования приступов пароксизмальной тахикардии (вид нарушений ритма сердца) у больных синдромом Вольфа—Паркинсона-Уайта.

Лидокаин потенцирует эффекты деполяризующего миорелаксанта дитилина, вызывая угнетение дыхания, усиливает влияние на центральную нервную систему снотворных и седативных препаратов. Препарат для наркоза фторотан увеличивает концентрацию лидокаина в крови, усиливая его эффект. β -адреномиметик изадрин, наоборот, снижает антиаритмический эффект лидокаина. β -адреноблокаторы усиливают антиаритмическое действие лидокаина вследствие замедления его инактивации в печени. Блокатор H_2 -гистаминовых рецепторов — циметидин повышает побочные эффекты лидокаина (оглушенность, сонливость, головокружение, брадикардию, парестезии).

Лидокаин не рационально комбинировать с такими антиаритмическими препаратами, как аймалин, амиодарон, верапамил, дифенин и хинидина сульфат ввиду выраженного усиления угнетающего действия на сердце.

Новокаинамид в сочетании с трициклическим антидепрессантами угнетает сократимость миокарда, снижает эффективность антихолинэстеразных препаратов, повышает активность периферических холинолитиков. Новокаинамид в совокупности с α -адреноблокаторами снижает ударный объем сердца, усиливает кардиодепрессивное действие β -адреноблокаторов и препаратов, содержащих резерпин. Применение новокаиамида с быстродействующими нитратами может привести к развитию гипотензии.

Внутривенное введение местного анестетика новокаина на фоне лечения новокаинамидом может привести к усилению антиаритмического эффекта. Циметидин замедляет выведение новокаиамида.

Сочетанное применение новокаиамида и сердечных гликозидов может привести к развитию фибрилляции желудочков и остановке сердца. Применение аминогликозидов и магния сульфата на фоне лечения новокаинамидом может повлечь за собой нарушение нервно-мышечной передачи и угнетение дыхания.

Вызываемая внутривенным введением новокаиамида гипотензия устраняется назначением адреномиметика мезатона.

Хинидина сульфат нерационально комбинировать с такими средствами для наркоза, как фторотан и циклопропан, а также трициклическими антидепрессантами, поскольку это приводит к усилению их кардиодепрессивного эффекта.

Барбитураты ускоряют разрушение хинидина в печени, снижая его антиаритмический эффект. Антиаритмический эффект хинидина снижают также β -адреномиметики, назначение высоких доз которых может привести к фибрилляции желудочков.

Антиаритмический эффект хинидина повышается при сочетанном применении его с калийсберегающими мочегонными средствами.

Комбинированный прием хинидина с фенотиазиновыми нейролептиками приводит к снижению сократительной функции миокарда и развитию гипотензии. Комбинация хинидина с препаратами, содержащими резерпин, вызывает нарушения сердечного ритма. При сочетанном приеме хинидина с препаратами кальция возникает замедление внутрижелудочковой проводимости и повышение его токсического эффекта.

Сочетанное применение хинидина и β -адреноблокаторов усиливает их антиаритмический эффект, однако может привести к развитию брадикардии, замедлению атриовентрикулярной проводимости и снижению силы сердечных сокращений.

Хинидин усиливает эффекты периферических М-холиноблокаторов, повышает гипотензивную активность нитратов и нитритов вплоть до развития ортостатического коллапса, потенцирует эффекты различных антигипертензивных средств и антикоагулянтов непрямого действия.

Блокатор H_2 -гистаминорецепторов циметидин замедляет инактивацию хинидина в печени, усиливая его эффективность.

Существует двусторонний антагонизм между хинидином и антихолинэстеразными препаратами. При их совместном применении возможно развитие фибрилляции желудочков.

ЧАСТЬ II

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ

ИЗМЕЛЬЧЕНИЕ И ПРОСЕИВАНИЕ ТВЕРДЫХ ТЕЛ

История развития фармацевтических технологий

В течение последних десятилетий теория и практика производства лекарств достигли больших успехов. В практику были внедрены современное оборудование, новые группы лекарственных веществ и вспомогательных материалов, новые лекарственные формы. Наука, изучающая теоретические основы и практические способы приготовления лекарств, называется технологией приготовления лекарств, или фармацевтической технологий.

Лекарство — это сложная физико-химическая система, представляющая собой совокупность лекарственных веществ и фармацевтических факторов (лекарственной формы, технологии и т. д.), призванная обеспечить при приеме максимальный терапевтический эффект при минимуме дозировки и без побочных действий. Технология лекарств является одной из основных и наиболее сложных фармацевтических дисциплин. Для того чтобы глубоко понять и правильно оценить особенности технологических процессов применительно к получению лекарств, совершенно необходимы знания физики, химии, биохимии, фармакологии и др.

Лекарства насчитывают столь же многолетнюю историю, как и врачевание. Наиболее древним свидетельством этому является первая в мире фармакопея (перечень лекарственных средств), составленная в государстве Шумер — 3500 г. до н. э. выдающимся целителем древности Лю-Лю на небольших глиняных пластинках. Этот уникальный труд был расшифрован в 1956 г. Согласно этому документу шумерский целитель при составлении лекарств обращался к растительным, животным и минеральным веществам. Наиболее популярными минеральными веществами в то

время являлись натрия хлорид (обыкновенная соль) и калия нитрат. Из животных материалов применялись молоко, змеинная кожа, панцирь черепахи. Большинство лекарств было растительно-го происхождения (например, мирта, тмин, части истолченных семян, корней, ветвей, коры). Растения консервировали, применяли в виде порошка, небольших частей растения. Уже в то время были известны и различные химико-технические процессы, а именно: фильтрование, растворение, изменение, экстракция, кипячение, перегонка, сушка, выпаривание. На их основе создавалась примитивная фармацевтическая технология. Подтверждают использование простейших лекарств (главным образом трав — наружно и внутрь) в лечении ран и болезней египетские папирусы эпохи фараона Снофру (300 г. до н. э.) и «Канон о корнях и травах», описывающий средства китайской медицины, применявшиеся при легендарном императоре Шень Нуне (2800 г. до н. э.). Известный папирус, найденный Г. Эберсом, относится к 1700 г. до н. э. и включает около 800 рецептов различных лекарств, дает представление о технологии их приготовления. История медицины и фармакологии выдвинула ученых того времени, смотревших далеко вперед и обогативших лекарствоведение выдающимися открытиями. Знаменитый врач Древней Греции Гиппократ (460—377 гг. до н. э.) одним из первых положил в основу лечения естественные препараты (растения, мед, минеральные источники), римский врач и фармацевт Гален (201—131 гг. до н. э.) впервые разработал способы получения настоек на вине, уксусе, маслах, сиропах, а также технологию пластырей, порошков, растворов. Крупнейший врач и целитель Средневековья Абу Али Ибн Сина (Авиценна) (980—1037) описал в «Каноне врачебной науки» такие лекарственные формы, как отвары, лепешки, пилюли, мази, и впервые потребовал производить предварительную проверку действия лекарств на больных животных. Швейцарский врач и химик Парацельс (1493—1541) — основоположник лечебной химии — высказал удивительно глубокую для своей эпохи мысль о том, что болезни — это результат нарушения химического равновесия организма, и предложил использовать для лечения металлы и их химические соединения. Значительную роль в развитии технологии лекарств сыграло лекарствоведение Древней Руси. В травниках и зельниках приведены описания многих соков, порошков, мазей, пластырей, растираний, полосканий, масел. Внучка Владимира Мономаха в начале XII в. написала трактат «О мазях», хранящийся в подлиннике в Ватикане. В рукописных

лечебниках обращалось внимание на качество лекарств, на способы их отличия от подделок. Фармакология Руси не была результатом слепого подражания Западу, она развивалась самобытно, своим путем. Лекарства на Руси изготавливались в зелейных лавках, где производились не только первичная обработка сырья, но и ряд лекарственных форм. Ассортимент лекарств был весьма разнообразен. Это мази, пластыри, сиропы, сборы, растворы, различные извлечения, вина и т. д. С целью упорядочения для изготовления лекарств при Иване Грозном была учреждена Аптекарская палата, на которую были возложены функции наблюдения и руководства за приготовлением лекарств. В 1654 г. была открыта первая в России школа для подготовки врачей, в которой преподавались правила изготовления лекарств, медицинская ботаника, латинский язык, анатомия. В 1701 г. Петр I издает Аптечную привилегию — указ, согласно которому производство лекарств было разрешено лишь учреждением аптечного типа. В соответствии с этим указом в том же году была открыта аптека, явившаяся прообразом современных аптек. Свой вклад в создание науки об условиях и способах приготовления лекарств внесли ученые России разных эпох: М.В. Ломоносов, Д.И. Менделеев, М.В. Севергин, А.П. Нелюбин и др. Их труды наряду с работами Д. Морса, К.В. Шееле, И. Марграфа явились краеугольным камнем стройного здания фармацевтической науки и ее составной дисциплины — технологии приготовления лекарств. Наше время поставило перед технологией приготовления лекарств ряд совершенно новых исследовательских и практических задач, решение которых позволяет качественно изменить подход как к вопросам создания лекарств, так и к самому лекарству — мощному средству в борьбе с болезнями. Эту перспективу перед технологией приготовления лекарств открыла новая фармацевтическая наука биофармация, которая знаменует собой новый этап в развитии современной фармакологии.

Биофармация

Биофармация — это современная отрасль фармакологической науки, предметом исследования которой является обширная область взаимоотношений между физико-химическими свойствами лекарственных веществ, самих лекарственных форм и терапевтическим действием, которое они оказывают. В связи с тем

что фармакотерапевтическая эффективность препаратов определяется процессами их абсорбции (всасывания), распределения и элиминации (выведения) их из организма, биофармация уделяет особое внимание изучению этих процессов, равно как и влиянию на них физико-химических свойств лекарственных форм. Основной задачей биофармации является максимальное повышение эффективности лекарственных веществ и снижение до минимума возможного нежелательного действия их на организм. Процессы получения лекарственных веществ, способы их очистки, сушки, измельчения, методы введения в организм и иное — все это может существенным образом повлиять на лечебное действие. Поэтому выбор указанных факторов должен быть научно обоснован. Биофармацию можно определить как науку, занимающуюся изучением влияния фармацевтических факторов на эффективность действия лекарств.

Различают *пять основных групп фармацевтических факторов*.

1. Простая химическая модификация лекарственных веществ.
2. Физическое состояние лекарственных веществ.
3. Природа и количество вспомогательных веществ.
4. Вид лекарственной формы и пути введения препарата в организм.
5. Технологические операции, имеющие место при получении лекарств.

Первая группа факторов имеет место в случаях использования препаратов, являющихся солями различных металлов (например, натриевая или кальциевая соль антибиотиков). Замена катиона Na^+ на Ca^{2+} (или наоборот) или вообще замена соли на основание или кислоту исключают тождественность терапевтического действия. Практически это означает, что при сохранении неизменной основной химической структуры препарата, введение в его молекулу дополнительного катиона или замена одного катиона другим может изменить фармакотерапевтическое действие препарата. Так, при замене иона водорода (H) в аскорбиновой кислоте ионом натрия (Na) препарат при сохранении основной функции витамина С приобретает новые, не характерные для аскорбиновой кислоте свойства (способность изменять электролитный баланс организма в большей степени, угнетать функцию инсулярного аппарата у больных сахарным диабетом).

Отсюда, таким образом, следует вывод о недопустимости произвольной замены любого иона в молекуле лекарственного вещества.

Из сложного комплекса факторов второй группы (физическое состояние лекарственных веществ) наиболее существенными являются степень измельчения и полиморфизм лекарственных форм. Измельчение лекарственных веществ является наиболее простой и в то же время одной из наиболее важных технологических операций, выполняемых фармацевтом при изготовлении лекарств. Дисперсность частиц лекарственного вещества имеет не только технологическое значение (влияет на сыпучесть порошкообразных материалов, насыпной вес, однородность смешения, точность дозирования и т. д.). От размера частиц в большой степени зависят скорость и полнота всасывания лекарственного вещества при любых способах назначения, а также его концентрация в биологических жидкостях (главным образом в крови). Таким образом, оказывается, что такая обычная технологическая операция, как измельчение, имеет непосредственное отношение к фармакотерапевтическому эффекту от действия лекарств. Это впервые было доказано для препаратов сульфаниламидов, антибиотиков, затем стероидов, производных салициловой кислоты, противосудорожных, обезболивающих, мочегонных, антидиабетических, кардиотонических, противотуберкулезных и других средств.

Так, например, установлено, что при назначении антибиотиков максимальная концентрация их в крови людей достигается на 2 ч раньше в том случае, если препарат микронизирован (микроизмельчен). При этом максимальные концентрации препарата оказываются на 40% выше, а общее количество всосавшегося антибиотика на 20% больше, чем при назначении препарата в виде порошка обычной степени измельчения.

Например, препарат кальциферол способен всасываться и оказывать лечебное действие только тогда, когда размер его частиц менее 10 мкм (микромиллиметров). Увеличение степени дисперсности мочегонного препарата альдактона соответственно увеличивает скорость всасывания и количество поступающего в кровь лекарственного вещества (табл. 1).

Эти данные позволяют также сделать вывод о том, что величина частиц распавшейся в желудке таблетки значительно превосходит величину частиц порошка, вследствие чего концентрация действующего вещества в сыворотке после приема таблетки значительно ниже, чем после приема порошка. Однако выбор степени измельчения препарата в каждом конкретном случае должен быть научно обоснован.

**Зависимость концентрации альдактона в сыворотке крови
от степени измельчения**

Лекарственная форма	Доза, мг	Концентрация альдактона в крови (мкг/л) через					
		2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	8 ч	24 ч
Таблетки	400	60	85	78	78	76	30
Мелкий порошок	100	195	147	115	115	80	27
Наимельчайший (микронизированный) порошок	100	276	249	195	195	127	21

Нельзя считать правильным стремление к получению в каждом случае микронизированного порошка, так как нередко резкое уменьшение размеров частиц лекарственного вещества вызывает или быструю инактивацию препарата, или быстрое выведение препарата из организма, или усиливает его нежелательное (побочное) действие на организм.

Так, например, резкое уменьшение размеров частиц эритромицина вызывает значительное снижение его противомикробной активности, а в случае назначения препаратов сульфаниламидной группы в виде сверхтонкого порошка заметно увеличивается токсическое действие препаратов на организм (нефротоксическое действие).

Подробнее об измельчении, просеивании и смешивании твердых лекарственных форм будет рассказано ниже.

Следует также обратить внимание на такое явление, как полиморфизм, т. е. способность одного и того же вещества образовывать разные по форме кристаллы.

Полиморфные модификации образуют многие химические, в том числе и лекарственные, вещества.

В случае образования полиморфных модификаций одно и то же в химическом отношении вещество обладает различными химическими свойствами. Наиболее простым примером полиморфных модификаций являются графит, алмаз, уголь (все это углерод). Образование различных полиморфных модификаций одного

и того же лекарственного вещества обычно происходит при замене растворителей, при введении в жидкие или мягкие лекарственные формы различных вспомогательных веществ, при сушке и т. д. Учет и рациональное использование явления полиморфизма препаратов имеют большое значение для медицинской практики. Практически от того, какая кристаллическая модификация препарата содержится в лекарственной форме, зависит стабильность и эффективность лекарства. Ярким примером, показывающим терапевтическое значение факта полиморфизма лекарственных веществ, может служить инсулин. Осажденный инсулин представляет собой после реакции с хлоридом цинка нерастворимый комплекс, который в зависимости от pH может быть аморфным или кристаллическим. При необходимости быстрого, непродолжительного действия используют легко всасывающийся аморфный цинк-инсулин. Кристаллический цинк-инсулин всасывается медленно и обеспечивает пролонгированное (длительное) действие гормона.

Однако ни один фармацевтический фактор не оказывает столь значительного и сложного влияния на действие препарата, как вспомогательные вещества. Под вспомогательными веществами понимается огромная группа веществ природного и синтетического происхождения, применение которых основано на их формообразующей способности и химической индифферентности. К ним принадлежат крахмал, глюкоза, вода, этанол, вазелин, масло какао, тальк, двуокись углерода, парафин, мука, камеди, различные производные целлюлозы и т. д. Раньше вспомогательные вещества рассматривались только как индифферентные наполнители, формообразователи, не более. Предпринимались даже поиски универсальной основы для мазей и свечей, универсального растворителя для инъекций, универсального экстрагента для извлечений из растительного и животного сырья, универсального разбавителя для приготовления таблеток и т. д. Современная биофармация отказалась от прежнего понимания вспомогательных веществ как индифферентных формообразователей. Вспомогательные вещества, будучи своеобразной матрицей действующих веществ, сами обладают определенными физико-химическими свойствами, они способны вступать в более или менее сложные взаимодействия как с препаратами, так и с факторами внешней среды. Любые вспомогательные вещества так или иначе воздействуют на систему «лекарственное вещество — макроорганизм». Биофармация требует при использовании любых вспомога-

ных веществ выяснения и учета их возможного влияния и на физико-химические свойства лекарства, и на терапевтическую эффективность препаратов. Необоснованное применение вспомогательных веществ может привести к снижению, извращению или полной потере лечебного действия лекарственного вещества. Весьма распространенное вспомогательное вещество лактоза так же, как и все другие, отнюдь не индифферентно. Так, в присутствии лактозы растет скорость всасывания тестостерона, уменьшается скорость всасывания барбитуратов, снижается активность изониазида. Большая группа лекарственных веществ в композиции с лактозой теряет свою стабильность. Необоснованное использование ряда вспомогательных веществ является весьма частой причиной инактивации препаратов в процессе хранения лекарственных форм. Ацетилсалициловая кислота (аспирин) даже в присутствии следов стеариновой кислоты разлагается. Таким образом, применение вспомогательных веществ представляет довольно сложную и актуальную проблему.

Последняя группа фармацевтических факторов охватывает стадии и процессы получения (выделения) лекарственных веществ, их очистки, измельчения, сушки, смешения, просеивания, растворения и иное, а также разнообразные случаи применения специальных технологических операций при изготовлении частных лекарственных форм (например, грануляции и прессования (при приготовлении таблеток), выливания и охлаждения (при приготовлении суппозиторий), фильтрации и стерилизации (при приготовлении инъекций) и т. д.). В настоящее время доказано, что способ получения лекарственных форм во многом определяет стабильность препарата, скорость его высвобождения из лекарственной формы, интенсивность всасывания и в конечном итоге его терапевтическую эффективность. К основным способам получения лекарственных форм, т. е. основным технологическим операциям, наиболее часто встречающимся в фармацевтической практике, относятся измельчение, просеивание, растворение, процеживание и фильтрование, извлечение (экстрагирование).

Измельчение

Процесс уменьшения размера частиц материала, приводящий к увеличению удельной поверхности измельчаемого вещества, называется **измельчением** или **дроблением**.

В фармацевтической технологии процесс измельчения применяется в следующих случаях.

1. При получении порошков, сборов, присыпок.
2. Для обеспечения проведения основного процесса экстракции, растворения, грануляции и т. д.

При практическом осуществлении процесса измельчения необходимо знать, до какой степени следует измельчать лекарственное вещество.

Степенью измельчения называют отношение размера наиболее крупных кусков измельченного материала до измельчения вещества к размерам наиболее крупных кусков материала после измельчения.

$$T = \frac{D_n}{D_k},$$

где T — степень измельчения.

D_n — размеры куска материала до измельчения.

D_k — размеры куска материала после измельчения.

В зависимости от величины степени измельчения различают несколько следующих видов измельчения.

1. Крупное — 2—6 нм (нанометров).
2. Среднее — 6—10 нм.
3. Мелкое — 10—50 нм.
4. Тонкое — 50—100 нм.
5. Сверхтонкое — 100—10 000 нм.

Сверхтонкое измельчение приводит к получению коллоидных частиц.

В фармацевтической практике при измельчении приходится сталкиваться с двумя группами веществ:

- 1) аморфными (переохлажденными жидкостями, стеклом, смолами, полимерами);
- 2) твердыми кристаллическими.

Аморфные вещества (от лат. *amorphos* — «бесформенный») характеризуются изотропией свойств (упругостью, теплопроводностью, прочностью и др.), т. е. распространением физических свойств совершенно одинаково по всем направлениям. Это означает, что при измельчении аморфное тело будет распадаться по самым разнообразным, непредвиденным направлениям (неправильный излом). Если аморфное тело охладить, то оно будет образовывать ложнокристаллическую структуру и станет более хрупким. Измельчать его будет легче. Силы сцепления между

элементарными частицами аморфных тел вообще невелики, и аморфные вещества легко измельчаются. Например, смолы, полимеры, аморфный кремний, вольфрам и т. д.

Кристаллические вещества характеризуются наличием кристаллической структуры. Кристаллы могут быть самыми разнообразными по форме, в настоящее время различают около 20 типов кристаллографической решетки.

По характеру взаимодействия между частицами различают атомные, ионные и молекулярные решетки. Кристаллические тела, в отличие от аморфных, обладают анизотропией свойств — физические свойства кристалла неодинаковы по различным направлениям. Прежде всего это относится к механической прочности кристалла: кристаллы легче всего раскалываются по определенным плоскостям. Цель измельчения кристаллических веществ заключается в разрушении кристаллической решетки, переводе тела в мелкодисперсное состояние. Для того чтобы быстро и с наименьшими затратами энергии, а также эффективно провести измельчение кристаллических веществ, необходимо знать строение, а самое главное, тип кристаллической решетки.

Структурной единицей атомной кристаллической решетки является атом. Он находится в узлах решетки и связан с соседними атомами валентными связями. Решетка таких веществ электронейтральна, так как связь в ней между частицами характеризуется наличием парных электронов (2—4 пары). Эта связь очень прочная. Примером такого кристаллического тела является алмаз.

Ионные кристаллические решетки имеют все вещества, относящиеся к группе электролитов (соли галогенов и щелочных металлов). Структурная единица такой решетки — ион (положительно или отрицательно заряженная частица). Решетка представляет собой совокупность чередующихся положительных и отрицательных ионов, расположенных в узлах решетки. Сила связи между ионами электрическая, основанная на притяжении противоположно закрепленных частиц по закону Кулона. Силы сцепления по этому закону зависят от величины зарядов ионов и расстояния между ними и являются достаточно прочными, поэтому кристаллические вещества, состоящие из многозарядных ионов, измельчаются труднее. По твердости кристаллические вещества с решеткой этого типа можно расположить в следующем порядке: $KCl(SO_4)_2 > CuSO_4 > NaCl$.

Структурной единицей молекулярной решетки является молекула. Молекулярные решетки бывают полярными и неполярными.

ми. Силы сцепления в молекулярных решетках носят электрический характер, и они довольно слабы.

Основными задачами измельчения являются:

- 1) уменьшение расстояния между структурными элементами вещества;
- 2) увеличение удельной поверхности вещества;
- 3) получение веществ с несколько измененными свойствами, в том числе и физико-химическими. Так, измельченные вещества быстрее растворяются, полнее участвуют в биохимических реакциях в организме и т. д.

Это объясняется как увеличением удельной поверхности вещества, так и освобождением большего числа свободных связей и свободных радикалов.

Различают два основных вида измельчения в зависимости от характера прилагаемой силы и свойств вещества:

- 1) объемное дробление;
- 2) поверхностное дробление.

При объемном дроблении сила, вызывающая разрушение вещества, приложена перпендикулярно к дробимому телу. Объемное дробление также подразделяется на несколько видов:

- 1) раздавливание;
- 2) раскалывание;
- 3) стесненный и свободный удар.

Сам процесс объемного дробления складывается из нескольких стадий:

- 1) упругой деформации;
- 2) пластичной деформации;
- 3) собственно дробления.

На первой стадии (стадии упругой деформации) тело под влиянием приложенной силы подвергается деформации сжатия (т. е. сближению элементарных частиц по горизонтали и вертикали), при этом размеры тела уменьшаются. При сближении элементарных частиц возрастают силы упругости, возникающие вследствие увеличения силы взаимного отталкивания. Эти силы упругости, противодействуя силам деформации, подчиняются закону Гука, согласно которому напряжение деформированного тела пропорционально относительной деформации, т. е. чем больше деформация, тем больше напряжение тела. Если на этой стадии дальнейшее приложение сил прекратить, то сжатое тело приобретет свою первоначальную форму (отсюда и название — «об-

ратимая или упругая деформация»). Тело возвращается к первоначальной форме потому, что действие сил упругости направлено на восстановление его первоначальной формы. Если продолжить приложение сил, то они постепенно превышают предел упругости, тело теряет свои упругие свойства и начинает деформироваться. Начало процесса деформации тела — это начало второй стадии измельчения — стадии пластичной деформации: вещество (тело) начинает изменять свою форму, но деформация пластична, и тело еще не разрушается. Если прекратить воздействие разрушающих сил, то вещество (тело) сохранит целостность новой формы. Если же продолжать воздействие, то оно начинает разрушаться. Наступает последняя стадия — стадия собственно дробления. Она характеризуется тем, что при превышении предела прочности тела целостность его кристаллической решетки нарушается и она частично разрушается. В кристаллах вещества появляются микротрещины по плоскостям наименьшей прочности, после чего наступает разрушение.

Поверхностное дробление основано на применении двух сил:

- 1) перпендикулярно к поверхности тела;
- 2) тангенциально, т. е. по касательной параллельно его плоскости. В этом случае происходит перекоп и срыв тонких слоев с поверхности тела.

Получаемый продукт при таком типе измельчения состоит из более мелких частиц. На практике при измельчении веществ имеет место сочетание поверхностного и объемного дробления. Продукт измельчения при этом будет состоять из частиц разного размера (крупных, средних, мелких и т. д.).

Просеивание

Для получения продукта с частицами определенного размера измельченный материал подвергают ситовой классификации, т. е. просеиванию. Итак, в результате дробления в измельченном материале образуются частицы самой разнообразной величины.

Для достаточно точного определения размеров этих частиц, а это необходимо для оценки качества измельченного материала, существуют следующие методы.

1. Воздушная сепарация. Более крупные частицы в этом случае располагаются внизу, менее крупные — в центре, мелкие — вверху, этот метод в фармацевтической практике применяется очень редко.

2. Гидравлическая классификация — разделение частиц по скорости их оседания (применяется редко).

3. Ситовая классификация — разделение материала на фракции с помощью сит.

Ситовая классификация является основным методом в фармацевтической технологии.

В результате простого просеивания, т. е. просеивания через одно сито, исходный материал делится на две фракции:

- 1) просев (нижний продукт) — материал, прошедший сквозь сито;
- 2) отсев (верхний продукт) — материал, не прошедший сквозь сито и оставшийся в нем.

На просеивание прежде всего влияет производительность сита, т. е. количество просева, полученного с 1 м² поверхности сита за 1 ч.

На производительность сита влияют следующие факторы.

1. Форма и размер отверстий сита.
2. Толщина слоя материала на сите.
3. Влажность материала.
4. Скорость движения материала на сите.
5. Характер движения материала.
6. Форма частиц материала.
7. Краткость просеивания.

Рассмотрим каждый фактор подробнее.

Форма отверстий в сите может быть круглой, квадратной, прямоугольной.

Наиболее часто используются сита с круглыми отверстиями. Форма отверстий сита выбирается в соответствии с природой и формой просеиваемого материала и зависит от способа изготовления сита.

Сетчатые сита по способу получения сетки бывают:

- 1) матерчатыми;
- 2) синтетическими (ткаными, плетеными, вязаными);
- 3) проволочными (сварными, стержневыми, кручеными, сборными).

Из матерчатых сит главным образом применяют шелковые, а в случае использования проволоки — специальные сорта нержавеющей стали и латунь (сплав меди и цинка в равных соотношениях).

Образование ситовой поверхности (переплетение) всегда производится в определенном порядке в соответствии с так называемой формулой сита.

Перфорированные (штампованные) сита представляют собой металлические пластины с частыми круглыми или квадратными отверстиями (пробивными). Материалом перфорированных сит являются нержавеющая сталь, алюминий, жель. Сита прочные и долговечные. Недостаток металлических сит — невозможность получить мелкие отверстия (менее 0,3 мм).

Колосниковые сита представляют собой сочетания металлических фасонных (стальных или чугунных) пластин. Их, кроме того, называют колосниковыми решетками. Это очень прочные и тяжелые сита. Производительность их невелика. Применяются колосниковые сита редко и только в случае просеивания крупного материала. Все сита нумеруют в зависимости от величины отверстия и типа материала, из которого они изготовлены. В Государственный фармакопее имеется раздел «Измельчение и просеивание», содержащий номера сит по ГОСТу, которые применяются в фармации. Для просеивания при изготовлении лекарственных веществ по Государственной фармакопее используется 16 сит с размером отверстий от 0,1 до 10 мм. Необходимо отметить, что Государственная фармакопея (от гр. *pharmakopoiia* — «изготовление лекарств») является основным законодательным документом, сборником стандартов и положений, нормирующих качество лекарств. Российская Государственная фармакопея содержит все требования, предъявляемые к лекарственным средствам, которые являются обязательными для всех предприятий и учреждений, изготавливающих, хранящих, применяющих и контролирующих эти средства. Фармакопея содержит описания методов химического, физико-химического и биологического анализа лекарственных средств, сведения о реактивах и индикаторах, кроме того, списки ядовитых (список А) и сильнодействующих (список Б) средств, таблицы высших разовых и суточных доз для взрослых и детей, требования к основным технологическим процессам при изготовлении лекарств.

Как уже говорилось выше, на процесс просеивания оказывает влияние толщина слоя материала на сите. При прочих одинаковых условиях, чем толще слой материала на сите, тем меньше производительность этого сита, так как в результате значительного трения в большой массе материала при просеивании более мелкие частицы долго не могут подойти непосредственно к поверхности сита. Поэтому часто сито устанавливают наклонно (под углом 14°), что разрешено требованиями Государственной фармакопеи.

Фактор влажности материала является весьма важным и специфичным. Излишняя влажность вызывает слипание отдельных частиц материала, забивающих сетки и прилипающих к ней. Сухой материал, как правило, просеивается лучше. Однако, если просеиваемый материал является слишком сухим, может возникнуть явление электризации. Возникновение электрического заряда при трении называется трибоэлектрическим эффектом. В результате этого эффекта происходит слипание частиц и увеличение их размера, что резко снижает просеиваемость. Кроме того, просеиваемый материал может принять одноименный по сравнению с ситом заряд, в этом случае происходит взаимное отталкивание сетки и материала и просеивания резко замедляется. Поэтому при просеивании необходимо снимать электрические заряды с сита и материала. Это можно сделать при помощи заземления сита или с помощью радиоактивных изотопов кобальта. Еще одним неудобством просеивания слишком сухого материала является значительное пылеобразование, которое может привести к загрязнению воздуха и материальным потерям.

Производительность сита в значительной мере зависит от скорости движения просеиваемого материала по сити. Чем больше скорость движения материала, тем больше производительность сита. Но при чрезмерно высоких скоростях частицы меньшего размера, чем размер отверстия, могут не попасть на поверхность сетки и оказаться в отсеке, при этом производительность сита уменьшается.

Характер движения и длина пути просеиваемого материала также влияют на производительность сита. Спокойное свободное движение (скольжение) материала по поверхности сита способствует тому, что мелкие частицы остаются в верхних слоях и уходят в отсев. Выгоднее и производительнее встряхивать материал на сите, что и нужно делать на практике. Итак, измельчение и просеивание в фармацевтической технологии используются в основном при изготовлении различных порошков, сборов и присыпок.

Порошки

Порошки относятся к числу наиболее древних лекарственных форм, которые применялись еще в 3000 г. до н. э. и не потеряли своего значения и в настоящее время. Более того, лекарства, применяемые в форме тончайших микронизированных порошков, обладают очень высокой эффективностью, превосходящей

эффективность прочих твердых лекарственных форм и уступающей лишь растворам. В соответствии с определением Государственной фармакопеи порошки — это твердая лекарственная форма для внутреннего и наружного применения, обладающая свойством сыпучести. Различают порошки простые, состоящие из одного лекарственного вещества, и сложные, состоящие из двух и более ингредиентов. Порошки бывают дозированными, т. е. разделенными на отдельные дозы для удобства и точности приема, и недозированными (неразделенными), отпускаемыми общим весом в единой упаковке.

Порошки для внутреннего употребления, как правило, прописываются и готовятся в дозированном виде. Порошки для наружного применения, наоборот, чаще всего отпускаются в неразделенном состоянии. Технология приготовления порошков регламентируется Государственной фармакопеей.

Процесс приготовления лекарственных порошков, как уже указывалось, складывается из следующих стадий: измельчения, просеивания, смешивания, дозирования, упаковки и оформления. Измельчение твердых лекарственных веществ, предназначенных для приготовления порошков, имеет двоякую цель:

- 1) более быстрое и полное достижение лечебного эффекта;
- 2) более легкое смешивание, получение однородной структуры (присутствие отдельных частиц, ингредиентов недопустимо в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи).

Выполнение этих требований приводит к тому, что уменьшение размеров частиц вещества при измельчении приводит одновременно к увеличению площади поверхностей частиц этого вещества, называемой суммарной поверхностью (S).

С увеличением суммарной поверхности частиц в огромной степени возрастает поверхность их контакта с другими веществами и материалами, что значительно увеличивает способность порошков к взаимодействию с ними.

Так, при контакте их с жидкостью резко возрастает скорость растворения (для растворимых веществ), улучшается распределение среди частиц других твердых веществ при смешивании, увеличивается адсорбция (всасывание) при контакте со слизистой оболочкой желудка или кишечника, раневой поверхностью и т. д.

Твердые вещества можно механически разрушить и измельчить до частиц желаемого размера раздавливанием, раскалыванием, разламыванием, резанием, распиливанием, истиранием, ударом и различными комбинациями этих способов.

При раздавливании тело под воздействием нагрузки деформируется во всем объеме. И, когда внутреннее напряжение в нем превысит предел сопротивления сжатию, разрушается. В результате получают частицы различного размера и формы.

В процессе раскалывания тело разрушается на части в местах концентрации наибольших нагрузок. Получающиеся при этом частицы более однородны по размерам и формам, хотя форма, как и при раздавливании, непостоянна.

Разламывание позволяет разрушить тело под действием изгибающих сил, причем размеры и форма частиц при разламывании примерно такие же, как и при раскалывании.

Резание и распиливание приводят к делению тела на частицы, с заранее заданными размерами и формой.

При растирании тело измельчается под действием сжимающих, растягивающих, срезающих и раздавливающих сил. При этом получается мелкоизмельченный продукт.

В результате удара тело распадается на части под действием динамической нагрузки. При сосредоточенной нагрузке получается эффект, подобный раскалыванию, а при нагрузке, распределенной по всему объему тела, — подобный раздавливанию. Так как лекарственные вещества, как правило, представляют собой уже достаточно измельченные и по структуре часто мягкие и вязкие материалы (как кристаллические, так и аморфные), при получении порошков чаще используется растирание в комбинации с раздавливанием. Истирание улучшает процесс мелкого (тонкого) измельчения, способствует более быстрому перемешиванию материалов, что особенно важно при приготовлении сложных порошков. В аптеках до настоящего времени при изготовлении порошков процессы измельчения и смешивания проводят одновременно с использованием древнего, но очень простого и удобного приспособления — аптечной ступки. Ступки выпускаются различных форм и размеров, они бывают фарфоровыми, агатовыми, металлическими (латунными) и т. д. Чаще всего для повседневной работы пользуются фарфоровыми ступками, которые в зависимости от рабочего объема (размера) бывают 7 номеров. Снаружи ступка покрыта глазурью, а внутренняя рабочая поверхность должна быть матовой, пористой. В зависимости от размера ступки подбирается пестик, используемый для измельчения помещаемых в ступку материалов. Пестик, как и ступка, изготавливается из фарфора, который является хрупким, но высокой твердости материалом. Измельчая вещество в ступке, пестик вращают кистью

руки без участия плечевого и локтевого суставов. При смешивании пестик должен вращаться с меньшим давлением на дно и стенки сосуда, чем при порошковании (измельчении). По мере использования рабочие поверхности пестика и особенно ступки сглаживаются, уменьшаются размеры пор, ухудшаются свойства ступки как измельчающего аппарата.

Необходимо отметить, что при измельчении лекарственных веществ небольшая часть их теряется в порах ступки. При изготовлении порошков необходимо знать, какая часть лекарственного вещества застряла в порах и осталась в ступке (так называемая потеря). Экспериментально была определена величина потери веществ при измельчении в ступке № 1 (это самый маленький размер ступки). Например, при измельчении дибазола потеря составляет 18 мг, пентоксила — 27 мг, кофеина — 15 мг, левомецетина — 29 мг, танина — 11 мг, ацетилсалициловой кислоты — 55 мг и т. д. Для расчета потерь в ступках других размеров величину потерь, взятую для ступки № 1, умножают на коэффициент рабочей поверхности этих ступок, равный: для ступки № 2 — 2; № 3 — 2; № 4 — 3; № 5 — 5; № 6 — 10; № 7 — 17. Для каждого номера ступки имеется максимальная загрузка измельчаемого вещества, которая не должна превышать $1/20$ объема ступки. В противном случае качественное измельчение становится невозможным. Время измельчения не должно быть слишком долгим, так как длительное измельчение может привести к агрегации (слипанию) уже измельченных частиц друг с другом. Измельчая вещества в ступке, необходимо плотно прижимать ее к столу. Для облегчения пользования ступкой предложены различные приспособления для ее закрепления на столе (ступкодержатели, резиновые прокладки и т. д.).

В настоящее время широко используются механические ступки. Эти ступки-автоматы имеют крупный диаметр 300—400 мм, пестик в них вращается совершенно свободно, причем в зависимости от характера измельчаемого лекарственного вещества его можно утяжелять специальными насадками. Внутри ступки находится специальная лопаточка, плотно прилегающая к ее стенке и непрерывно отстраняющая измельчаемый материал от краев ступки.

Для измельчения твердых лекарственных веществ используются малогабаритные аппараты различной конструкции. К их числу относится аппарат Исламгулова, который внешне напоминает электрическую кофемолку.

Аппарат состоит из двух частей:

- 1) крышки-ступки;
- 2) измельчающей камеры с ножом, вращающимся со скоростью 18 000 об/мин.

Все ингредиенты для приготовления порошка высыпают в крышку-ступку, накрывают ее измельчающей камерой, затем аппарат переворачивают, включают электродвигатель и в течение 1—2 мин производят измельчение с одновременным смешиванием. После измельчения аппарат вновь переворачивают (при этом измельченный материал пересыпается в крышку-ступку) и крышку-ступку отвинчивают.

Кроме аппарата Исламгулова, измельчение лекарственного сырья (особенно лекарственных растений) производят на лабораторных мельницах (шаровых или дисковых) типа «Эксцельсиор».

Как уже говорилось, одной из стадий приготовления лекарственных порошков является просеивание. Целью просеивания является отделение при изготовлении порошков слишком мелких или крупных фракций, получение материала с достаточно близкими по размеру частицами. Технология просеивания основана на указаниях Государственной фармакопеи. Они предусматривают использование для просеивания 16 номеров сит с размером отверстий от 0,1 до 10 мм. Чаще всего используют сита № 61 (0,1 мм) и № 38 (0,16 мм). Номера сит установлены ГОСТом. Диаметр сит 150—200 мм. При просеивании сито вставляют в соответствующее ему доньшко и сверху закрывают крышкой. Просеивание с помощью закрытых крышкой сит особенно важно в тех случаях, когда просеиваемое вещество является ядовитым. Крышка предотвращает распыление ядовитого порошка. Кроме того, все операции с ядовитыми веществами необходимо проводить под вытяжным шкафом с использованием респираторов.

Измельчению и просеиванию подлежит и цельное растительное лекарственное сырье для приготовления сборов. Согласно определению Государственной фармакопеи сборы лекарственных это смеси нескольких видов растительного лекарственного сырья иногда с примесью солей, эфирных масел, консервантов. Сбор — одна из древнейших, если не самая древняя лекарственная форма. Упоминание о них встречается еще в первых египетских папирусах. Сборы были широко распространены в Древнем мире (до нашей эры), они применялись как питье, использовались для курения, сжигались с целью получения благовоний, добавлялись в воду для принятия ванн и т. д. В настоящее время сборы усту-

пили свое место более рациональным и удобным лекарствам, однако их лечебное применение достаточно эффективно, а порой и просто необходимо. С целью более полного извлечения действующих веществ, содержащихся в лекарственном растительном сырье, последнее необходимо предварительно измельчить. Сырье, входящее в состав сборов, измельчают по отдельности! Листья, травы и кору режут ножом из нержавеющей стали или специальными коро- и траворезками. Кожистые листья сначала режут, а потом превращают в ступке в крупный порошок. Корни, корневища в зависимости от формы, величины и твердости режут или дробят (толкут) в ступках. Для их измельчения может быть использована мельница «Эксцельсиор». Плоды и семена пропускают через вальцы, бегуны или дисковые мельницы. Их можно измельчать (раздавливать или растирать) в большой фарфоровой или металлической ступке. Цветки и мелкие соцветия употребляют в неизмельченном виде, поскольку цветочная оболочка не препятствует извлечению действующих веществ (исключение составляют цветки липы, состоящие из плотной растительной ткани). Растительное сырье представляет собой в достаточной степени трудноизмельчаемый объект, так как оно содержит много воды. С целью облегчения сырье высушивают до так называемой остаточной влажности (не более 5—7%), что значительно увеличивает его хрупкость. Показательный пример из повседневной жизни: сухую ветку значительно легче сломать, чем живую. Согласно требованиям Государственной фармакопеи степень измельчения зависит от назначения сбора. Так, части растений, входящие в состав сборов при приготовлении настоев или отваров для употребления внутрь или полоскания глотки, измельчают в соответствии с особенностями растительного сырья, а входящие в состав сборов для ванн и смягчительных сборов для припарок, должны быть измельчены на кусочки размером не больше 2 мм. Необходимая степень измельчения достигается применением сит. При всех степенях измельчения пыль отсеивают сквозь сито с размером отверстий 0,2 мм. Согласно требованиям Государственной фармакопеи при измельчении лекарственных растительных материалов необходимо измельчать взятое количество сырья без остатка, потому что различные ткани растений, даже одного и того же органа (например, листа), содержат различное количество действующих веществ и обладают различными механическими свойствами. При неправильном измельчении может быть получен лекарственный материал с пониженным содержанием действующих веществ.

УПАКОВКА И ФАСОВКА ЛЕКАРСТВ

Определение понятий в области упаковки регулируется специальными терминами, утвержденными ГОСТом 17527-86.

Упаковка — это средство (или комплекс средств), обеспечивающее защиту продукции (в данном случае лекарственного вещества) от повреждений и потерь, окружающей среды, загрязнений, а также определяющее процесс обращения.

Элементами упаковки являются:

- 1) тара (основной элемент упаковки, представляющий собой изделие для размещения товара);
- 2) дополнительные упаковочные средства (дополнительный элемент упаковки, предназначенный для защиты товаров от механических воздействий и повышения прочности тары);
- 3) маркировка (одно из средств товарной информации, представленное в виде этикеток, листовок, вкладышей и т. д.).

По назначению тару и упаковку можно разделить на три группы:

- 1) потребительскую упаковку (для товаров, произведенных для индивидуального использования конечным потребителем), делящуюся на первичную (внутреннюю) — непосредственную оболочку товара и вторичную (внешнюю) — оболочку, предназначенную для защиты внутренней тары и стимулирования сбыта, удаляемую перед началом использования товара;
- 2) групповую тару (упаковку), служащую для объединения в таре группы штучных потребительских упаковок для продажи;
- 3) транспортную тару (упаковку) — оболочку, предназначенную для сохранности внутренней и внешней упаковок и обеспечения удобств при транспортировке товара, а также для хранения продукции россыпью.

На первый взгляд упаковка имеет весьма узкое назначение — предохранение товара от порчи и повреждений. На самом деле роль упаковки многопланова.

С одной стороны, упаковка выполняет следующие *функции*:

- 1) предохраняет товары от порчи, повреждений и других неблагоприятных внешних воздействий;
- 2) обеспечивает создание рациональных единиц груза для транспортировки, погрузки и выгрузки товаров, их складирования и продажи.

С другой стороны, являясь важным носителем рекламы, упаковка выполняет маркетинговые функции.

Функции упаковки распространяются на весь путь следования товара — от производителя до потребителя. Упаковка перестает выполнять свои функции в тот момент, когда покупатель вынимает из нее товар и уничтожает ее.

К упаковке предъявляются определенные требования.

1. *Безопасность.* Содержащиеся в упаковке вредные для организма вещества не могут перейти в товар, непосредственно соприкасающийся с упаковкой.

2. *Экологичность.* Способность упаковки при использовании и утилизации не наносить существенного вреда окружающей среде.

3. *Надежность.* Способность упаковки сохранять свои физико-химические и механические свойства в течение длительного времени для обеспечения защиты товара.

4. *Совместимость.* Способность упаковки не изменять потребительские свойства упакованного товара.

5. *Взаимозаменяемость.* Способность упаковок одного вида заменить упаковки другого вида при использовании по одному функциональному назначению.

Основные положения ФЗ «О лекарственных средствах», ОСТа 42-510-99 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)», ОСТа 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств» предусматривают поступление в обращение лекарственных средств в первичной (внутренней) и вторичной (внешней) упаковках.

Они должны обеспечивать защиту лекарственных средств от воздействия неблагоприятных условий окружающей среды, предохранять от механических воздействий, гарантировать сохранение качества лекарственного вещества в течение установленного срока годности, а также инструкциями по применению, утвержденными в установленном порядке.

Виды упаковок

Первичную упаковку в зависимости от применяемых материалов, их механической устойчивости и прочности, которые обуславливают степень сохраняемости товаров, подразделяют на группы и виды. Для различных лекарственных форм ГОСТом определены виды первичной упаковки и укупорочный материал.

Существуют следующие виды первичной упаковки для лекарственных средств (по ГОСТу 17768-90).

1. Жесткая упаковка:

- 1) металл используется для первичной тары: банок, пробирок (для упаковки таблеток, драже, порошков, гранул, капсул), аэрозольных баллонов, туб (для мазей, паст, линиментов);
- 2) стекло используется для производства банок, пробирок, флаконов, бутылок (в них запаковывают таблетки, драже, порошки, гранулы, капсулы, мази, пасты, линименты, глазные капли), ампул;
- 3) полимер используют для изготовления пробирок, стаканчиков, банок (они используются для упаковки таблеток, драже).

2. Полужесткая упаковка:

- 1) картон используют для производства коробок, пачек (для пластырей, растительных лекарственных средств);
- 2) полимеры используют для производства шприц-тюбиков (для лекарственных форм, предназначенных для инъекций); тюбики-капельницы применяют для упаковки глазных капель; контуров, используемых для упаковки суппозиториев;
- 3) комбинированный материал применяют для контурной упаковки суппозиториев, таблеток, драже, капсул, порошков, гранул, растительных лекарственных средств.

3. Мягкая упаковка:

- 1) из полимера применяется как упаковка в виде пакетов для порошков, гранул, пластырей;
- 2) бумажная упаковка в виде пакета, заправки используется для упаковки драже, таблеток, растительных лекарственных средств.

Все виды первичной тары и укупорочные средства к ней должны выбираться в зависимости от свойств, назначения и количеств

ва лекарственных средств, в соответствии с требованиями государственных стандартов и фармакопейных статей.

Материалы, применяемые для изготовления первичной тары и укупорочных средств, должны быть допущены к применению Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Упаковка должна быть единой для каждой серии упаковываемых лекарственных средств и учитывать их физико-химические свойства:

- 1) лекарственные средства, чувствительные к воздействию света, упаковываются в светонепроницаемую тару;
- 2) лекарственные средства, содержащие летучие, выветривающиеся, гигроскопические или окисляющиеся вещества, упаковываются в банки или флаконы, укупоренные навинчивающимися крышками в комплекте с пробками или прокладками с уплотнительными элементами; пробками с уплотнительными элементами; закатываемыми металлическими колпачками в комплекте с пробками или прокладками с уплотнительными элементами, закатываемыми металлическими крышками;
- 3) лекарственные средства, содержащие легколетучие, выветривающиеся, гигроскопические и окисляющиеся вещества, предназначенные для экспорта, упаковываются в тару, укупориваемую закатывающимися крышками, или в другую тару, обеспечивающую их сохранность;
- 4) каждое лекарственное средство, содержащее летучее вещество или обладающее запахом, упаковывается отдельно от прочих;
- 5) таблетированные лекарственные средства, содержащие эфирные масла, перед упаковыванием в пробирки завертывают в парафинированную бумагу;
- 6) уплотнители-амортизаторы при упаковывании таблеток, драже или капсул в тару, не имеющую пробки с амортизаторами. Допускается применять медицинскую гигроскопическую вату или чесальную вязкозную ленту.

Вторичная упаковка предназначена для защиты внутренней тары и стимулирования сбыта.

Основные виды вторичной упаковки, применяемой для лекарственных средств:

- 1) из картона производят пачки для банок, пробирок, флаконов с лекарственными средствами для инъекций, бутылок, аэро-

зольных баллонов, ампул; коробки применяют для упаковки ампул, флаконов, шприц-тюбиков;

- 2) из полимеров изготавливают контурную упаковку для ампул, флаконов с лекарственными средствами для инъекций, шприц-тюбиков.

При упаковывании ампул допускается применение в качестве амортизатора медицинского алигнина. В каждую упаковку с ампулами должно быть вложено приспособление для вскрытия ампул.

Потребительская тара с лекарственными средствами должна быть упакована в групповую тару — картонные коробки или стопы с последующим упаковыванием стопы в оберточную бумагу. Стекланные банки, пробирки, флаконы, бутылки, аэрозольные баллоны, алюминиевые тубы допускается упаковывать в термоусадочную пленку. Если у лекарственного средства отсутствует вторичная упаковка, то в групповую упаковку должны быть вложены инструкции по применению (или листки-вкладыши) в количестве, равном числу первичных упаковок.

Размеры тары должны выбираться в соответствии с количеством индивидуальных упаковок (не более 200 штук в групповой таре).

Групповая тара с лекарственными средствами должна быть склеена или обвязана. Требования, предъявляемые к склеиванию, указываются в нормативно-технической документации на конкретные виды лекарственных средств.

Для склеивания групповой тары допускается применять ленту с липким слоем, гуммированную клеевую ленту, мелованную бумагу, оберточную бумагу, мешочную бумагу.

Каждая упаковочная единица любого вида групповой тары снабжается этикеткой.

Для обвязывания групповой тары применяются материалы, обеспечивающие прочность упаковки. При оклеивании или обвязывании групповой тары концы заклеиваются этикеткой, обеспечивающей контроль вскрытия.

Групповую и транспортную упаковку используют для перевозки, складирования, хранения товаров и оптовой или мелкооптовой продажи. Она обеспечивает защиту товара от механических воздействий, которые могут наступить в результате сдавливания, сгибания, скручивания, вытягивания и иного, и потерь при транспортировке и хранении.

К транспортной упаковке лекарственных средств относятся деревянные, полимерные и картонные ящики. Внутренняя по-

верхность дощатых ящиков или ящиков из листовых древесных материалов выстилается оберточной бумагой, пергаментом, упаковочной бумагой или полиэтиленовой пленкой. При упаковывании лекарственного средства свободное пространство в ящиках заполняется мягким упаковочным материалом, исключаяющим их перемещение. В качестве уплотнительного материала допускается применять упаковочный алигнин; бумажную и картонную макулатуру; стружку из пористых эластичных полимерных материалов. Масса брутто упаковки не должна превышать 20 кг.

Маркировка лекарственных средств и изделий медицинского назначения

Маркировка — это одно из средств товарной информации, которое представляет собой текст, условные обозначения или рисунок, нанесенные на упаковку и (или) товар и предназначенные для идентификации товара или отдельных его свойств, доведения до потребителя информации об изготовителях, качественных и количественных характеристиках товара.

В зависимости от места нанесения различают производственную и торговую маркировку.

Особенно жесткие требования предъявляются к производственной маркировке фармацевтической продукции, которая регламентируется Федеральными законами «О стандартизации» и «О лекарственных средствах», Методическими указаниями Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации 9467-015-05749470-98 «Графическое оформление лекарственных средств. Общие требования».

Например, в соответствии с последним документом регистрационный номер лекарственного препарата указывается буквой «Р» и арабскими цифрами: первые две цифры обозначают год издания приказа Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, согласно которому разрешены промышленный выпуск и применение данного лекарственного средства в Российской Федерации; следующая группа цифр — номер приказа и последняя группа цифр — номер пункта в приказе.

Указанные группы цифр разделяются точками или косой чертой (Р 98.211.14 или Р 98 211/11). Приведенный регистрационный номер расшифровывается следующим образом: лекарственный препарат зарегистрирован Приказом Министерства здравоохра-

ния и социального развития Российской Федерации № 211 от 1998 г., п. 14.

Маркировка может включать три элемента: текст, рисунок и информационные знаки.

В соответствии с Федеральным законом «О защите прав потребителя» текст производственной маркировки должен быть на русском языке и доступным для чтения (изготовитель и (или) продавец обязаны сделать перевод текста маркировки на русский язык и сообщить его потребителю любым доступным способом).

При анализе маркировки необходимо уметь расшифровывать информационные знаки. Различают более десяти видов информационных знаков, среди которых наиболее известными являются товарные знаки, знаки соответствия, или качества, штриховые коды, компонентные знаки и т. д.

Товарный знак — это любое название, символ, рисунок или их комбинация, используемые для обозначения товаров компании, отличающие их от товаров конкурентов. Право на товарный знак охраняется законом. Регистрация товарного знака действует в течение 10 лет.

Знак соответствия, или качества — это защищенный в установленном порядке знак, применяемый или выданный в соответствии с правилами системы сертификации, указывающий, что обеспечивается необходимая уверенность в том, что данная продукция соответствует конкретному стандарту или другому нормативному документу.

Штриховые коды — это определенное число, присваиваемое каждой конкретной единице товара, которая характеризуется ценой, размером, массой, цветом, качеством; наносится в виде набора штрихов и пробелов разной ширины. Существует несколько стандартов штриховых кодов, наиболее распространенным среди которых является EAN-13. Следует знать, что в штриховом коде отсутствуют сведения о стране-изготовителе.

Первые цифры обозначают страну, в которой находится банк данных о штриховом коде.

Компонентные знаки предназначены для информации о применяемых пищевых добавках или иных компонентах, собственных (или несвойственных) товару. Наиболее часто встречаются Е-компонентные знаки — альтернативное обозначение

химического названия пищевых добавок, названия которых очень сложны.

Торговая маркировка, носителями которой являются товарные и кассовые чеки, предназначена для подтверждения покупки товара в конкретной аптеке и в определенные сроки.

Чек служит основанием для рассмотрения претензий покупателей в соответствии с Федеральным законом «О защите прав потребителей».

На внутренней и внешней упаковках хорошо читаемым шрифтом на русском языке указываются:

- 1) название лекарственного средства и его международное номенклатурное название, которое пишется на упаковке и обязательно в инструкции, чтобы покупатель был уверен в том, что инструкция, которую он читает и которой он будет следовать, действительно от этого препарата;
- 2) название и юридический адрес предприятия-производителя, обязательно напечатанные на листке с инструкцией на случай решения спорных вопросов;
- 3) номер серии и дата изготовления, необходимые для выявления тех, кто виноват в недоброкачественности препарата, так как на многих предприятиях посменный график работы;
- 4) способ применения препарата (в виде инъекций, в виде таблеток внутрь, в виде свечей в прямую кишку и т. д.);
- 5) доза и количество доз в упаковке (доза — это мера того, сколько именно действующего вещества содержится в таблетке или растворе и сколько таких доз), чтобы точно посчитать, хватит ли одной упаковки препарата на весь курс лечения;
- 6) срок годности — дата выработки препарата и дата конечной реализации (если препарат не был использован в назначенный срок, то он подлежит уничтожению);
- 7) условия отпуска (по рецепту или без рецепта врача);
- 8) условия хранения (большинство лекарственных веществ надо хранить в холодильнике, в темноте и т. д.), причем несоблюдение этих требований может привести к различным химическим реакциям между компонентами препарата, он может испортиться или, что еще хуже, стать опасным для человека;
- 9) меры предосторожности при применении лекарственного средства (в этом пункте отражаются сведения о том, что может произойти, если вы будете открывать препарат (к примеру, ампулу) не по инструкции, и что в этой ситуации делать).

Инструкция по применению, с которой лекарственные средства поступают в обращение, должна содержать следующие данные на русском языке:

- 1) название и юридический адрес предприятия-изготовителя лекарственного средства;
- 2) название лекарственного средства и международное номенклатурное название;
- 3) сведения о компонентах, входящих в состав лекарственного средства (бывает, что препарат состоит не из одного вещества, а из двух и более, при этом необходимо знать, из каких именно, так как у пациента может быть аллергия на какой-нибудь из компонентов препарата);
- 4) область применения (подробно все болезни, при которых этот препарат используется);
- 5) противопоказания к применению (все состояния (сопутствующие болезни), при которых принимать этот препарат нельзя);
- 6) побочные действия (все нежелательные эффекты действия препарата, которые могут возникнуть у пациента при его приеме);
- 7) взаимодействие с другими лекарственными средствами (все возможные последствия, которые могут возникнуть при одновременном использовании двух и более не совместимых между собой препаратов);
- 8) дозировки и способ применения (в какой дозе применяется препарат и как — внутрь, в виде инъекций в мышцу, в вену и т. д.);
- 9) срок годности;
- 10) указание, что лекарственное средство по истечении срока годности не должно применяться (многие люди в целях экономии используют просроченные лекарственные препараты, хотя это может привести к еще большим затратам на лечение последствий использования просроченных лекарственных средств);
- 11) указание, что лекарственное средство следует хранить в местах, недоступных для детей (в том случае, если препарат может принести вред ребенку, если он его выпьет без надобности);
- 12) условия отпуска, продажи препарата.

Этикетка содержит марочное название, марочный знак, спецификацию, рекламные материалы, инструкции для использования, вкладыш, дает детальные указания по применению, мерам предосторожности и т. д.

Среди всех функций маркировки (информационной, идентифицирующей, мотивационной, эмоциональной) самой важной яв-

ляется идентифицирующая, так как именно с идентификации товара начинается его экспертная оценка. Установление соответствия характеристик товара, указанных на маркировке, в товарно-сопроводительных документах или иных средствах информации, предъявляемым требованиям, определяется с помощью идентификации.

Одним из двух возможных результатов идентификации является фальсификация, которая применительно к лекарственным средствам представляет собой очень опасное явление, широко распространенное во многих странах мира (по данным ВОЗ в 2001 г. примерно 5% всего оборота мирового фармацевтического рынка составляли подделки лекарственных препаратов). В России эта проблема стоит особенно остро.

Если в 1999 г. Департаментом государственного контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств и медицинской техники Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации было выявлено 29 партий поддельных медикаментов 17 наименований, то в 2000 г. — уже 105 поддельных партий 56 наименований лекарственных препаратов.

Если в развивающихся странах первое место среди подделок занимают противoinфекционные (противомикробные), противопаразитарные (применяемые при поражении организма человека различными паразитами), желудочно-кишечные препараты (лекарственные средства, применяемые при гастритах, язвах, нарушениях функции желудочно-кишечного тракта), то в промышленно-развитых странах по подделкам лидируют противовоспалительные (препараты, применяемые при различных заболеваниях, сопровождающихся воспалением), дерматологические (лекарственные средства, применяемые при различных заболеваниях кожи) и анаболические препараты (улучшающие процессы обмена веществ в организме с целью быстрого роста и увеличения мышечной массы), биологически активные добавки растительного происхождения.

В России проблема фальсификации обусловлена слабым контролем со стороны государства, отсутствием определения понятия «фальсифицированное лекарственное средство» в нормативных и законодательных документах, отсутствием законодательства, препятствующего обороту фальсифицированных лекарственных препаратов в виде самостоятельного закона или соответствующих разделов Федерального закона «О лекарственных средствах».

Глава 3

СРЕДСТВА ИЗМЕРЕНИЯ МАССЫ И ОБЪЕМА

На упаковке любого лекарственного средства написано, какой у него вес и какой объем во флаконе оно занимает. Эти сведения необходимы для точной дозировки препарата для одного приема и на весь курс (несколько приемов препарата в течение нескольких дней).

Сухие лекарственные средства измеряются в граммах. К примеру, один флакон (причем любой) цефазолина (противомикробного препарата) содержит 1 г сухого порошка. В промышленных условиях масса лекарственных средств измеряется автоматически, и в каждом флаконе определенного препарата одинаковая масса.

В аптеках для дозирования сухих лекарств используются специальные аптекарские весы, точность некоторых из них может достигать до микрограммов.

Иногда, особенно в домашних условиях, лекарство можно измерить с помощью ложек. При этом нужно помнить, что:

- 1) столовая ложка содержит приблизительно 15 г сухого измельченного растительного сырья;
- 2) столовая ложка с верхом — 20 г;
- 3) десертная ложка — 10 г;
- 4) чайная ложка — 5 г.

Эти сведения, конечно, примерны, лекарства по своему составу разные, т. е. 1 г порошка глюконата кальция будет занимать меньшее место, чем 1 г сбора измельченных лекарственных трав.

Еще следует отметить, что некоторые лекарства измеряются в микрограммах.

Это необходимо в том случае, когда лекарственное вещество слишком активное, т. е. для получения лечебного эффекта необходимо малое количество препарата.

Жидкие лекарственные средства измеряются в миллилитрах. В промышленных условиях существуют специальные приборы, отсORTирующая необходимый объем лекарства в ампулы. При этом в каждой ампуле одного вида лекарственного средства содержится одинаковое количество миллилитров вещества.

В домашних условиях многие жидкие лекарства также измеряются в ложках. Подсчитано, что:

- 1) 1 ч. л. содержит водного раствора 5 мл;
- 2) 1 дес. л. — 7,5 мл;
- 3) 1 ст. л. — 15 мл.

Кроме того, жидкие лекарственные вещества измеряются в каплях.

В 1 мл водного раствора содержит 20 капель раствора.

В 1 мл масляного раствора содержит 15 капель раствора.

ЧАСТЬ III

АПТЕЧНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Глава 1

**КЛАССИФИКАЦИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ.
ТВЕРДЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ**

Лекарственная форма — это придаваемое лекарственному средству или лекарственному сырью состояние, удобное для применения и обеспечивающее максимальный лечебный или профилактический эффект.

Лекарственное вещество — это химическое соединение или биологическое вещество, обладающее лечебными свойствами и используемое как лекарственное средство.

Лекарственное средство — это фармакологическое средство, состоящее из одного или нескольких лекарственных веществ и официально разрешенное для применения с целью лечения, профилактики заболевания. Выделяют классификации лекарственных форм по нескольким принципам:

- 1) классификация лекарственных форм по агрегатному состоянию:
 - а) твердые (таблетки, драже, гранулы, порошки, сборы, капсулы, спансулы, карандаши лекарственные, пленки лекарственные. За исключением порошков и сборов, все они являются объектом промышленного производства);
 - б) мягкие (мази, пластыри, суппозитории, пилюли);
 - в) жидкие (суспензии, эмульсии, настои и отвары, слизи, линименты, пластыри жидкие, сиропы лекарственные, настойки, экстракты);
 - г) газообразные (аэрозоли);
- 2) классификация лекарственных форм в зависимости от способа применения или метода дозирования;
- 3) классификация лекарственных форм в зависимости от способа введения в организм.

Таблетки

Таблетки (*tabulettae*) — дозированная лекарственная форма, получаемая фабричным путем методом прессования или формирования лекарственного средства, лекарственных смесей и вспомогательных веществ и предназначенная для внутреннего (перорального) применения. Иногда, после предварительного растворения в соответствующей жидкости, таблетки могут использоваться для наружного или инъекционного применения. Кроме того, таблетки могут быть имплантированы в подкожно-жировую клетчатку, применяться сублингвально (под язык), трансбуккально (за щеку) или вагинально (во влагалище).

Преимущества таблеток:

- 1) возможность длительного хранения;
- 2) точное дозирование лекарственных веществ;
- 3) длительное действие лекарственного вещества;
- 4) последовательное всасывание лекарственных веществ;
- 5) маскировка неприятного вкуса или запаха лекарственных веществ;
- 6) портативность;
- 7) возможность сочетания лекарственных веществ, несовместимых по их физико-химическим свойствам в других формах.

Недостатки:

- 1) химическое изменение компонентов, окраски или растворимости таблеток при длительном хранении;
- 2) параллельное введение в организм веществ, иногда вызывающих побочные явления (раздражение только слизистой оболочки);
- 3) способность некоторых лекарственных препаратов образовывать в зоне растворения концентрированные растворы, раздражающие слизистые оболочки;
- 4) диаметр некоторых таблеток, препятствующий их свободному проглатыванию, особенно детьми.

Таблетки имеют круглую форму с плоской или двояковыпуклой поверхностью. Размер от 3 до 25 мм в диаметре. Таблетки диаметром более 25 мм — брикеты. Таблетки диаметром более 9 мм имеют одну продольную или две перекрещивающиеся риски для деления на 2 или 4 части, чтобы обеспечить необходимую дозировку лекарственного вещества. Масса таблеток от 0,05 до 0,6 г.

Основные требования, предъявляемые к таблеткам:

- 1) механическая прочность, необходимая в процессе упаковки, транспортировки и хранения;
- 2) точность дозирования, характеризующаяся равномерностью распределения действующего лекарственного вещества в таблетке и точностью ее веса;
- 3) распадаемость — способность высвобождать действующее вещество в необходимые сроки.

Кроме самого действующего вещества, в состав таблеток входит ряд вспомогательных веществ, облегчающих достижение требований, предъявляемых к таблеткам.

Наполнители — это вещества, используемые для придания таблетке определенной массы в случаях, когда лекарственное вещество относится к сильнодействующим и входит в состав таблетки в небольшой дозировке.

В качестве наполнителей используют сахарозу, лактозу, глюкозу, крахмал, натрия гидрокарбонат (соду).

Разрыхлители — это вещества, обеспечивающие быстрое механическое разрушение таблетки в желудочном соке, своевременное высвобождение и дальнейшее всасывание лекарственного вещества.

По механизму действия разрыхлители делят на вещества:

- 1) разрывающие таблетку после набухания при контакте с жидкостью (амилопектин, агар-агар);
- 2) улучшающие смачиваемость и водопроницаемость таблетки и способствующие ее распадению и растворению (крахмал);
- 3) обеспечивающие разрушение таблетки в жидкой среде в результате газообразования (шипучие таблетки).

Связывающие вещества вводятся для обеспечения прочности таблеток и гранул (полиэтиленгликоль, целлюлоза).

Красители — это вещества, добавляемые при производстве таблеток для улучшения их внешнего вида или обозначения терапевтических групп лекарственных средств (ядовитых, снотворных). В качестве красителей применяют химически синтезированные (тартразин, эозин), пигментные или природные красящие вещества.

Вещества, способствующие скольжению, делят на несколько групп — препятствующие прилипанию, смазывающие и обеспечивающие скольжение. Для этих целей применяют порошкообразные

вещества (тальк, крахмал), либо жиры и жироподобные вещества (парафин, стеариновую кислоту).

Эти вещества важны в процессе производства таблеток и способствуют точности дозирования действующего вещества.

Драже

Драже (*dragee*) — дозированное лекарственное вещество округлой формы, получаемое на фабрике способом многократного наслаивания лекарственных средств и вспомогательных веществ на гранулы.

В виде драже выпускают труднотаблетируемые лекарственные вещества. Драже помогает скрыть неприятный вкус лекарственного вещества, уменьшить его раздражающее действие, предохранить от воздействия внешних факторов. Однако в этой лекарственной форме трудно обеспечить точность дозирования, распадаемость в требуемые сроки, быстрое высвобождение лекарственных веществ. Драже не рекомендуется принимать детям.

Производство драже осуществляется в дражировочных котлах — обдукторах. В качестве вспомогательных веществ для создания оболочки применяют сахар, крахмал, пшеничную муку, магния карбонат, гидрогенизированные жиры, какао, шоколад, пищевые красители и лаки.

Гранулы просеивают через сито с расчетом, чтобы в 1 г их содержалось около 40, загружают во вращающийся котел и производят последовательное наращивание до тех пор, пока не израсходуются все материалы.

Для нанесения каждого последующего слоя поверхность драже увлажняют сахарным сиропом и равномерно обсыпают сначала мукой, а через несколько минут — магния карбонатом. После этого обрабатывают подогретым воздухом для высыхания массы. Операцию повторяют 2–3 раза.

Гранулы

Гранулы (*granulac*) — недозированная лекарственная форма, имеющая вид однородных частиц лекарственных средств округлой, цилиндрической или неправильной формы размером 0,2—0,3 мм и предназначенная для внутреннего применения.

Гранулы содержат смесь лекарственных и вспомогательных веществ (сахар, соду, лактозу, крахмал, глюкозу, пищевые красители).

В гранулах выпускают лекарственные вещества, имеющие неприятный вкус, запах, оказывающие раздражающее действие, но с низкой токсичностью. Они дозируются чайными или столовыми ложками. За счет малых размеров их легко проглотить, что делает их пригодными для педиатрической практики. Иногда перед употреблением их растворяют.

Капсулы

Капсулы (*capsulac*) — дозированные порошкообразные, гранулированные, пастообразные или жидкие лекарственные средства, заключенные в оболочку из желатина, крахмала или другого биополимера.

В капсулах выпускаются лекарственные препараты, имеющие неприятный вкус, запах или оказывающие раздражающее действие. Капсулы могут использоваться для дозирования лекарственного вещества, применяемого ингаляционно (препараты для лечения бронхиальной астмы и вдыхаемые через небулайзеры). Выпускают капсулы для имплантации в подкожно-жировую клетчатку. Различают крахмальные (облатки) и желатиновые капсулы.

Преимущества капсул:

- 1) высокая точность дозирования лекарственного вещества;
- 2) защита действующего вещества от неблагоприятного воздействия воздуха, света, влаги;
- 3) легкость проглатывания;
- 4) проявление фармакологического действия вещества через 4—5 мин;
- 5) быстрое растворение капсул в кислой среде желудка и своевременное всасывание действующего вещества.

Недостаток капсул — высокая чувствительность к влаге.

Капсулы могут быть твердыми с крышечками и мягкими с цельной оболочкой. Консистенция капсул зависит от соотношения в них желатина, глицерина и воды.

Твердые капсулы, используемые для дозирования сыпучих веществ, имеют цилиндрическую форму с закругленными концами и состоят из двух половинок, свободно соединяемых и герметичных.

Мягкие капсулы, применяемые для жидких и пастообразных лекарственных веществ, имеют сферическую, продолговатую или цилиндрическую с закругленными концами форму.

Разновидность капсулы — *спансула* (твердая желатиновая капсула, наполненная смесью микродраже или микрокапсул с различным временем растворения лекарственных веществ, что обеспечивает удлинение действия лекарственного вещества).

Карандаши и пленки лекарственные

Карандаши лекарственные (медицинские) — цилиндрические палочки толщиной 4—8 мм и длиной до 10 см с заостренным или закругленным концом.

Пленки лекарственные — твердые дозированные лекарственные формы в виде полимерных овальных или прямоугольных с закругленными краями пленок и пластинок, содержащих лекарственное вещество.

Использование пленок (пластинок) обеспечивает быстрое наступление эффекта и длительное действие.

Пленки применяют путем аппликации на слизистую оболочку полости рта.

Глазные лекарственные пленки выпускаются в виде стерильных твердых пластинок овальной формы в герметично закрытых флаконах.

Преимущества глазных пленок:

- 1) длительность действия до 24 ч;
- 2) точная дозировка лекарственного вещества;
- 3) стабильность;
- 4) высокая концентрация лекарственного вещества в тканях глаза;
- 5) отсутствие раздражения конъюнктивы и нарушений зрения.

Плотные глазные лекарственные пленки закладывают в конъюнктивальный мешок, где они смачиваются слезной жидкостью и через 10—15 с становятся эластичными, затем вязкими. Через 1,5 ч пленка полностью растворяется, равномерно распределяя лекарственное вещество по поверхности глазного яблока.

Созданы интраокулярные лекарственные пленки, получаемые на основе коллагена с антибиотиком и анальгетиком. Они подшиваются в переднюю камеру глаза при хирургических операциях, постепенно высвобождая лекарственное вещество в течение 10 суток.

Порошки

Порошки (*pulveres*) — это твердая лекарственная форма для внутреннего и наружного или инъекционного применения, состоящая из одного или нескольких измельченных веществ и обладающая свойством сыпучести.

Доля порошков в экстенпоральной рецептуре аптек составляет от 20 до 40% в зависимости от географической зоны и времени года.

Они обладают высокой фармакологической активностью, связанной с тонким измельчением лекарственных веществ (по мере измельчения частиц облегчается и ускоряется всасывание растворимых и особенно труднорастворимых лекарственных веществ), несложностью изготовления по сравнению с таблетками, пилюлями, портативностью и достаточно высокой устойчивостью при хранении по сравнению с жидкими лекарственными формами, они легко и точно дозируются и дешевы в приготовлении.

Помимо этого, важным преимуществом порошков является универсальность их состава. В порошки могут входить:

- 1) неорганические;
- 2) органические вещества, в том числе растительного и животного происхождения, а также небольшое количество жидких и вязких ингредиентов.

Нерастворимые вещества (активированный уголь, висмута нитрат, тальк) в состоянии высокой дисперсности максимально проявляют свое адсорбирующее, обволакивающее и антисептическое действие.

Однако, как и большинство других лекарств, порошки не лишены и недостатков.

К ним относятся более медленное по сравнению с растворами действие лекарственных веществ (так как они, прежде чем всосаться, должны раствориться), возможность изменения различных свойств порошков под влиянием окружающей среды: потеря кристаллизационной воды (если порошки склонны к выветриванию), быстрое отсыревание (если порошки обладают гигроскопичностью), поглощение углерода диоксида из воздуха, изменение под действием кислорода воздуха, влаги.

Некоторые лекарственные вещества в форме порошков оказывают раздражающее действие на слизистые оболочки (например,

калия и натрия бромиды), которое исключается при их применении в виде растворов. Кроме того, вещества, обладающие горьким вкусом, а также резко пахнущие и красящие, неудобны и неприятны для приема в виде порошков. Под действием кислорода, влаги, света, при нарушении условий хранения порошки могут адсорбировать пары летучих веществ и приобретать посторонний запах.

Некоторые из перечисленных недостатков могут быть устранены за счет соответствующей упаковки этой лекарственной формы.

Классификация порошков

По составу различают порошки простые (однокомпонентные), состоящие из одного вещества, и сложные, включающие несколько ингредиентов. По характеру дозирования — разделенные на отдельные дозы (дозирование производится в аптеке) и неразделенные (т. е. отпускаются больному в общей массе, он самостоятельно осуществляет дозирование). Разделенные порошки могут быть выписаны распределительным способом: лекарственные вещества выписываются на 1 дозу, указывается количество доз; при расчете общей массы лекарственных веществ количество их, выписанное на дозу, умножается на число доз.

При разделительном способе лекарственные вещества выписываются на все дозы, указывается, на сколько доз следует разделить массу. Разделительный способ прописывания применяют крайне редко.

Как правило, порошки для внутреннего употребления прописываются в дозированном виде, т. е. являются разделенными. Порошки для наружного применения, наоборот, чаще всего отпускаются в неразделенном состоянии.

Среди недозированных порошков для наружного применения различают присыпки, порошки для вдухания, порошки для приготовления примочек, полосканий, спринцеваний и других растворов. В зависимости от назначения масса их колеблется от 5 до 200 г.

Требования, предъявляемые к порошкам

В Государственной фармакопее содержатся требования, предъявляемые к порошкам: сыпучесть, однородность, допустимые нормы отклонения в массе отдельных доз, цвет, вкус, запах, упаковка и оформление, соответствующие входящим в состав инг-

редиянтам. Порошки должны быть однородными при рассмотрении невооруженным глазом, иметь размер частиц не более 0,16 мм (при отсутствии других указаний в частных статьях). Порошки, применяемые для лечения ран, поврежденной кожи и слизистых оболочек, а также порошки для новорожденных и детей до 1 года, должны быть стерильными и готовиться в асептических условиях.

Величина их частиц должна составлять 0,1 мм. В настоящее время фармацевтическая промышленность выпускает лекарственные вещества с размером кристаллов 70—1000 мкм. В связи с этим многие вещества требуют дополнительного измельчения в процессе изготовления порошков.

Технология приготовления порошков

Процесс изготовления порошков состоит из следующих основных стадий: измельчения и просеивания, смешивания (при изготовлении сложных порошков), дозирования и упаковки. Необходимость выполнения тех или иных технологических стадий или операций зависит от рецептурной прописи, медицинского назначения и вида исходных препаратов. В соответствии с этими факторами к порошкам предъявляются различные требования в отношении степени размельчения, способа приготовления, упаковки и отпуска.

Помимо своего состава и способа назначения, порошки отличаются друг от друга также агрегатным состоянием (кристаллические и аморфные), плотностью, твердостью, цветом, запахом и другими свойствами.

Порошки животного и растительного происхождения, как правило, являются аморфными и отличаются от порошков минерального происхождения меньшей плотностью.

Некоторые вещества, прописываемые в порошках, изменяются под воздействием света, кислорода, углекислоты и влаги воздуха (аминазин, апоморфина гидрохлорид, ртути окись желтая, кортизона ацетат и др.), гигроскопичны (адреналина гидрохлорид, натрия хлорид, мочеви́на, гексамети́лентетрамин и др.), достаточно легко теряют кристаллизационную воду (натрия сульфат, магне́зия сульфат), летучи (камфора, ментол, хлоралгидрат, фено́л салицилат и др.).

Иногда в результате смешивания нескольких порошкообразных веществ могут иметь место химическое взаимодействие между ними, изменение ряда вышеперечисленных физических

свойств состава, в некоторых случаях образование взрывоопасных смесей и т. д.

Измельчение

Основной целью стадии измельчения является достижение более быстрого и полного терапевтического эффекта за счет уменьшения размера частиц и увеличения их количества. Кроме того, тонкоизмельченные вещества лучше смешиваются, меньше расслаиваются при дозировании, а при рассматривании невооруженным глазом в смеси таких веществ не обнаруживаются отдельные частицы ингредиентов, наличие которых в соответствии с указаниями ГФ недопустимо. Скорость и полнота всасывания лекарственного вещества, его концентрация и время пребывания в организме в значительной мере зависят от размера частиц. Например, при уменьшении размера частиц ацетилсалициловой кислоты в 30 раз ее терапевтическое действие повышается в 2 раза. Уменьшение размера частиц гризеофульвина с 10 до 2,6 мкм позволяет уменьшить общую дозу препарата на 50% (с 1 до 0,5 г), сохраняя при этом постоянную концентрацию препарата в крови. Наиболее высокая концентрация фенаcetина в крови отмечается при применении препарата с размером частиц, равным 75 мкм, а при использовании того же вещества с размером частиц, равным 250 мкм, его содержание в крови заметно снижается.

Повышение терапевтической эффективности с увеличением степени измельченности лекарственных веществ объясняется тем, что уменьшение размеров частиц всегда приводит к увеличению площади поверхности (табл. 2). При этом соответственно увеличивается свободная поверхностная энергия, в связи с чем тонкоизмельченные лекарственные вещества быстрее всасываются, растворяются, адсорбируют выделения кожи и т. д.

Усиление терапевтического действия при уменьшении размера частиц лекарственных веществ может наблюдаться в любой лекарственной форме — суспензиях, мазях и иных, поэтому при измельчении важно соблюдать технологические правила и приемы с целью достижения оптимального размера частиц.

Однако в некоторых случаях чрезмерное измельчение может привести к снижению фармакотерапевтической активности препаратов. Это в значительной степени связано с усилением гидролитических процессов или снижением их стабильности в присутствии пищеварительных соков при увеличении поверхности контакта лекарственного вещества с биологическими жидкостями.

Таблица 2

**Суммарная площадь поверхности частиц, занимающих объем 1 см³,
в зависимости от степени измельчения**

Величина грани частиц, мкм	Количество частиц в 1 см³	Суммарная поверхность частиц в 1 см³
10 000	1	6
1000	10	60
100	10 ⁶	600
10	10 ⁹	6000
1	10 ¹	60 000
0,1	10 ¹⁵	600 000

Например, с увеличением дисперсности резко снижается активность таких препаратов, как пенициллин и эритромицин. Отрицательное значение имеет также уменьшение свободной поверхностной энергии в процессе диспергирования за счет адсорбции из воздуха влаги и газов. При этом порошковая смесь становится рыхлой, иногда отсыревает. Частицы слипаются, образуя более крупные агрегаты, а вещества адсорбируются на стенках ступки. Кроме того, при увеличении степени дисперсности повышается вероятность проявления побочных эффектов препаратов. В таких случаях вещества следует назначать в лекарственных формах, в которых они диспергированы в форме крупных частиц или кристаллов. Если в ГФ нет указаний о степени измельчения конкретных порошков, то должны готовиться наимельчайшие порошки.

Порошки, предназначенные для использования в виде вдуваний и присыпок, в качестве дутов, а также зубные порошки должны быть очень тонкоизмельченными. Содержание в зубных порошках крупных и твердых частиц может привести к повреждению эмали зубов.

Нюхательные порошки, которые иногда применяются при респираторных заболеваниях, наоборот, во избежание их попадания в гортань, необходимо измельчать до степени средней мелкости.

Твердые вещества можно измельчить до частиц желаемого размера различными способами — раздавливанием, раскалыванием, разламыванием, резанием, распиливанием, истиранием, ударом или их сочетанием.

При раздавливании получают частицы разного размера и формы. В процессе раскалывания образуются более однород-

ные по размерам и форме частицы, хотя последняя, как и при раздавливании, непостоянна. Размеры и форма частиц при разламывании примерно такие же, как при раскалывании. Резание и распиливание приводят к делению тела на частицы заранее заданных размеров и формы. При истирании получается мелкий порошкообразный продукт.

Поскольку лекарственные вещества, как правило, представляют собой уже измельченные и в большинстве случаев мягкие и вязкие материалы (как кристаллические, так и аморфные), при измельчении порошков обычно используется истирание в комбинации с раздавливанием.

В условиях аптек порошки готовят в ступках, в которых процессы измельчения и перемешивания проводят одновременно. Ступки могут иметь различную форму и размеры и изготавливаются из различных материалов. Наиболее распространены фарфоровые ступки, которые выпускаются разной величины вместе с пестиками. Необходимо помнить, что максимальная загрузка ступки не должна превышать 1/20 ее объема.

В зависимости от размера ступки подбирают пестик, который используют для измельчения помещаемых в ступку материалов (табл. 3).

Таблица 3

Некоторые характеристики аптечных ступок

№ ступки	Диаметр, мм	Рабочая поверхность, см ²	Рабочий объем, см ³	Время измельчения, с	Максимальная нагрузка, г
1	50	45	20	60	1,0
2	75	90	80	90	4,0
3	86	90	80	90	4,0
4	110	135	160	120	8,0
5	140	225	320	150	16,0
6	184	450	960	210	48,0
7	243	765	2240	300	112,0

Следует строго соблюдать время измельчения лекарственных веществ: недостаточное время приводит к неполному измельчению, а превышение его может способствовать уменьшению суммарной поверхности порошка за счет агрегации измельченных частиц.

При измельчении в ступке нескольких лекарственных веществ одновременно каждое из них измельчается независимо друг от друга, поэтому в ступке рациональнее измельчать смесь веществ. Например, смесь глюкозы и кислоты аскорбиновой до равного размера частиц измельчается за 90—95 с, в то время как одна глюкоза — за 118—120 с. Смесь анальгина и фенаcetина измельчается за 80—82 с, фенаcетин отдельно — за 93—95 с. Исключением в данном случае являются трудноизмельчаемые вещества, где необходимо использование специальных приемов (добавления индифферентных веществ, этанола).

Внутренняя поверхность ступки и головка пестика не должны быть глазурованными, иначе скольжение пестика отрицательно скажется на качестве измельчения. Поверхность головки пестика должна иметь максимально возможное соприкосновение с поверхностью ступки. При измельчении ядовитых и раздражающих слизистые оболочки веществ необходимо использовать ступки с крышками или закрывать ступку бумагой, а лицо — защитной маской и очками. В процессе растирания ступку поддерживают рукой, либо прикрепляют к столу с помощью специального приспособления. Вращение пестика по спирали следует производить кистью руки без участия локтевого и плечевого суставов, равномерно и несильно надавливая на дно и стенки ступки.

Во всех случаях при измельчении небольшое количество лекарственных веществ теряется в порах ступки, количество потерь определяется структурой вещества. Для того чтобы установить последовательность добавления лекарственных препаратов (при производстве сложных порошков), необходимо знать их величину потерь в ступках (табл. 4). Для ступок других размеров величину потери, рассчитанную для ступки № 1, умножают на коэффициент рабочей поверхности, который показывает, во сколько раз возрастают потери вещества при увеличении размера ступки по сравнению с потерями при использовании ступки № 1. Для ступок № 2 и № 3 этот коэффициент равен 2, № 4 — 3, № 5 — 5, № 6 — 10 и № 7 — 14. Взамен ступок для измельчения твердых лекарственных веществ предложены малогабаритные аппараты различной конструкции (например, аппарат М.Х. Исламгулова).

**Потери некоторых твердых лекарственных веществ
при растирании в ступке № 1**

Таблица 4

Наименование лекарственного вещества	Потери, мг
Амидопирин	37
Аммония хлорид	12
Анальгин	22
Анестезин	24
Антипирин	10
Барбамил	41
Барбитал	13
Барбитал-натрий	12
Бромизовал	19
Бромкамфора	15
Бутадион	36
Висмута нитрат основной	42
Гексаметиленetetрамин	26
Гексамидин	15
Глина белая	14
Глюкоза	7
Диакarb	24
Кодеина фосфат	7
Дибазол	18
Железо восстановленное	11
Железа лактат	24
Каля бромид	15
Каля йодид	21
Кальция глицерофосфат	25
Кальция карбонат осажденный	14
Кальция лактат	12
Камфора	24
Кислота аскорбиновая	12
Кислота ацетилсалициловая	33
Кислота бензойная	34
Кислота никотиновая	15
Кислота салициловая	55
Кодеин	7
Ртутн моноклорид	44
Сахар	21
Корень ревеня	11
Кофеин	15
Кофеин-бензоат натрия	16

Наименование лекарственного вещества	Потери, мг
Ксероформ	57
Лист наперстянки	5
Левомецетин	29
Магния карбонат основной	19
Магния окись	16
Ментол	17
Метиленовый синий	16
Натрия бензоат	20
Натрия гидрокарбонат	11
Натрия салицилат	23
Норсульфазол	22
Омнопон	11
Осарсол	15
Папаверина гидрохлорид	10
Пахикарпина гидройодид	12
Пентоксил	27
Резорцин	10
Ртуті окись желтая	26
Ртуті амидохлорид	22
Сера	24
Спазмолитин	40
Стрептоцид	23
Стрептоцид растворимый	41
Сульгин	14
Сульфадимезин	18
Танин	11
Теобромин	18
Темисал	37
Теофиллин	16
Терпингидрат	15
Трава термопсиса	6
Уросульфат	31
Фенацетин	19
Фенилсалицилат	24
Фенобарбитал	18
Фитин	18
Фталазол	19
Хинидин	21
Хинина гидрохлорид и сульфат	12
Цинка окись	36
Экстракт корня солодки сухой	18
Этазол	18

Просеивание

Если порошки содержат частицы разного размера, то являются полидисперсными, если частицы имеют одинаковый размер — монодисперсными. Монодисперсных порошков практически не существует, имеются лишь некоторые препараты, по составу приближающиеся к таковым (например, ликоподий (споры плауна)).

Основной задачей просеивания является получение продукта с как можно более сходным размером частиц. В аптечной практике эта технологическая стадия используется крайне редко. В большинстве случаев просеивают лишь измельченное лекарственное растительное сырье. Для этих целей чаще всего используют сита № 61 (0,1 мм) и № 38 (0,16 мм). Первое применяют в основном при просеивании материала для глазных порошков, присыпок и порошков для вдуваний, второе — для большинства остальных порошков. До 0,16 мм (сито № 38) измельчают вещества, для которых не указана степень дисперсности. Для просеивания используют стандартные наборы сит с ободками диаметром 150—200 мм. Сита могут закрываться крышками, что особенно важно при работе с ядовитыми и легкораспыляющимися веществами. Крышку рекомендуется открывать не сразу после просеивания, а спустя 20—30 с, так как за это время пыль внутри сита успевает осесть.

Смешивание

Смешивание осуществляют для получения однородной порошковой смеси.

Его, как правило, производят одновременно с измельчением в ступке, аппарате М.Х. Исламгулова или других аппаратах, используемых для этой цели.

При смешивании измельченных лекарственных веществ (т. е. при производстве сложных порошков) вращение пестика должно осуществляться с меньшим давлением на дно и стенки ступки, чем при порошковании. Процесс следует производить при частом собирании порошка со стенок ступки и пестика пластмассовой пластинкой до получения однородной смеси. Однородность проверяется следующим образом: при надавливании пестиком на смесь не должно обнаруживаться отдельных частиц. Если ингредиенты сложного порошка выписаны в равных или приблизительно равных количествах, в зависимости от свойств лекарственных веществ возможны несколько вариантов порядка их смешивания. В случае, когда составные части порошковой смеси имеют приблизительно одинаковые физические свойства (плотность,

кристаллическую структуру и др.) при их смешивании следует учитывать, какое из веществ больше втирается в поры ступки.

Пример

Rp.: Amydopyrini

Analгинi aa 0,25

M. f. pulvis

D. t. d. № 10

S. По 1 порошку 2 раза в день.

Из таблицы 3 видно, что амидопирин достаточно легко втирается в поры ступки (37 мг для ступки № 1; $37 \times 3 = 111$ мг для ступки № 4, т. е. 4,4% от выписанного в рецепте количества), по сравнению с анальгином (22 мг для ступки № 1; $22 \times 3 = 66$ мг, т. е. 2,65% для ступки № 4 от прописанного количества). Поэтому измельчение и смешивание лекарственных веществ следует начинать с анальгина.

2,5 г анальгина помещают в ступку № 4, измельчают, дробно добавляют 2,5 г амидопирина, перемешивают в течение 2 мин. Затем визуально проверяют измельчение и однородность смешивания.

Дозируют по 0,5 г в вощенные капсулы.

Если ингредиенты значительно отличаются по физическим свойствам, рекомендуется начинать измельчение и смешивание лекарственных веществ с крупнокристаллического вещества.

Пример

Rp.: Osarsoli

Acidi borici aa 0,25

M. f. pulvis

D. t. d. № 10

S. Порошки для влагалищных вдуваний.

Для изготовления порошка по данной прописи в ступку № 4 помещают 2,5 г кислоты борной, измельчают и по частям добавляют 2,5 г осарсола.

Готовый порошок дозируют по 0,5 г в вощенные капсулы, оформляют в соответствии с требованиями для препаратов, содержащих лекарственные вещества, которые относятся к списку А.

С целью уменьшения потерь порошковой смеси, содержащей легкораспыляющиеся вещества, их добавляют в последнюю очередь.

Пример

Rp.: Magnesii oxydi

Calcii carbonatis aa 0,3

M. f. pulvis

D. t. d. № 12

S. По 1 порошку 3 раза в день.

Магния оксид является легкораспыляющимся веществом. В ступке № 5 измельчают 3,6 г кальция карбоната, туда же по частям добавляют 3,6 г магния оксида. Дозируют по 0,6 г в воцеленные капсулы.

Теперь рассмотрим случай, когда ингредиенты сложного порошка выписаны в разных количествах.

Здесь руководствуются правилом: измельчение и смешивание начинают с лекарственного вещества, выписанного в малом количестве.

Кроме того, нельзя забывать и о потере веществ в порах ступки, так как для лекарственных веществ, прописанных в малых количествах, они значительны при измельчении в чистой, не затертой другими веществами ступке. В связи с этим необходимо вначале растереть в ступке вещество, выписанное в большем количестве, затерев им поры.

Если же в прописи выписано несколько веществ в одинаковом количестве, то вначале растирают вещество, которое меньше всего теряется в порах ступки.

Пример

Rp.: Codeini phosphatis 0,18

Phenobarbitali 0,3

Amidopyrini 1,8

M. f. pulvis

Divide in partes aequales № 6

S. По 1 порошку 2 раза в день.

Потери кодеина фосфата в незатертых ступках № 2 или № 3 составляют 14 мг (приблизительно 8%). В максимальном количестве в данном рецепте выписан амидопирин, потери которого составляют около 3,5%.

Поэтому вначале в ступке № 2 или № 3 измельчают 1,8 г амидопирин, высыпая его в капсулу, оставив столько, сколько примерно равно массе ингредиента, выписанного в рецепте в наименьшем количестве, т. е. кодеина фосфата. В ступку помещают 0,18 г кодеина фосфата, перемешивают, добавляют 0,3 г фенобар-

битала и дробно 1,8 г амидопирина. Перемешивают, дозируют по 0,38 г в вощенные капсулы.

Дозирование

Дозирование порошковых смесей осуществляют либо по массе, либо по объему.

Наиболее распространено дозирование по массе. Этот метод более точен, чем дозирование по объему. Необходимы ручные аптечные весы, чашки которых до начала работы протирают ватой, смоченной этанолом или смесью этанола с эфиром. Процесс дозирования заключается в следующем: порошок из ступки насыпают на чашку весов с помощью ложечки из пластмассы. После развешивания его высыпают из чашки в капсулу. По завершении работы чашки весов вытирают стерильными марлевыми салфетками или ватными тампонами.

Дозирование по объему менее точно, однако отличается большей производительностью. Используют специальные дозаторы, предназначенные для объемного дозирования сыпучих лекарственных веществ в дозах от 0,1 до 2,0 г.

Дозирование лекарственных порошков независимо от способа должно быть точным, чтобы больной принял не больше и не меньше прописанной дозы. Однако абсолютно точное дозирование порошков практически невозможно: при ручном и даже при автоматическом дозировании всегда имеют место те или иные отклонения в отмеренной дозе. На основании требований ГФ колебания в массе порошков не должны превышать определенных значений (табл. 5).

Таблица 5

Допустимые отклонения массы порошков

Масса порошка, г	Допустимые отклонения, %
до 0,10	± 15
0,11—0,30	± 10
0,31—1,00	± 5
свыше 1,00	± 3

Упаковка

Если врач в рецепте не указал вид упаковки, то порошки следует отпускать в бумажных капсулах, выбор сорта которых зависит от свойств ингредиентов, входящих в состав порошка. Для упаковки дозированных порошков в большинстве случаев используют

бумажные капсулы из белой гладкой бумаги фабричного изготовления или нарезанные по мере надобности (*ex tempore*) в виде прямоугольников размером 7,5 × 10 см. Ниже приведены основные упаковочные материалы.

Проклеенная бумага представляет собой целлюлозную массу с наклеенным слоем животного клея, зафиксированного квасцами. Ее используют в основном для упаковки негигроскопичных и нелетучих порошков.

Вощеная и парафинированная бумага — это проклеенная бумага, пропитанная воском или парафином. Так как она не пропускает влаги и газов, то применяется для упаковки гигроскопичных веществ (эуфиллина), а также веществ, изменяющихся под действием кислорода воздуха и углекислого газа. Следует помнить, что в капсулы из такой бумаги нельзя упаковывать камфору, ментол и другие вещества, растворяющиеся в воске или парафине.

Вещества, порошки которых отпускаются в парафиновых капсулах

Акрихин
Амидопирин
Аммония хлорид
Апоморфина гидрохлорид
Атропина сульфат
Анальгин
Барбамил
Барбитал-натрий
Бромкамфора
Гексаметилентетрамин
Глюкоза
Дибазол
Дийодтирозин
Димедрол
Дифенин
Железа лактат
Железо восстановленное
Йод
Йодоформ
Калия бромид
Калия йодид

Калия хлорид
Кальция глицерофосфат
Кальция глюконат
Кальция лактат
Кальция фосфат
Камфора
Кислота аскорбиновая
Кислота ацетилсалициловая
Кислота лимонная
Кислота никотиновая
Кислота фолиевая
Кодеин
Кофеин
Ксероформ
Магния окись
Магния перекись
Ментол
Метионин
Морфина гидрохлорид
Натрия бромид
Натрия парааминосалицилат
Натрия сульфат
Натрия тетраборат
Натрия фосфат
Норсульфазол-натрий
Панкреатин
Папаверина гидрохлорид
Пахикарпина гидройодид
Пиридоксина гидрохлорид
Рибофлавин
Рутин
Сальсолина гидрохлорид
Салюзид растворимый
Скополамина гидробромид
Сера осажденная
Сергозин
Совкаин
Спазмолитин
Сульгин
Темисал
Теобромин

Теофиллин
Терпингидрат
Тимол
Тропацин
Фенилсалицилат
Фтивазид
Хинина гидрохлорид
Хлоралгидрат
Экстракт красавки сухой
Экстракт крушины сухой
Экстракт ревеня сухой
Экстракт корня солодки сухой
Эметина гидрохлорид
Этазол-натрий
Этаминал-натрий
Этилморфина гидрохлорид
Эуфиллин

Пергаментная бумага получается из непроклеенной бумаги, обработанной серной кислотой. Рекомендуются для упаковки порошков, содержащих ментол, камфору и другие летучие и растворимые в воске и парафине вещества.

Целлофан — это ацетилцеллюлозные пленки, лакированные целлюлозным лаком для уменьшения влагопроницаемости. Используют в тех же случаях, что и пергаментную бумагу. Для отпуска порошков можно использовать специальные пакеты из полиэтиленовой пленки, которые после заполнения запаиваются. В капсулы из полиэтилена не рекомендуют упаковывать йод, камфору и другие летучие вещества.

Кроме того, достаточно часто порошки отпускают в *медицинских капсулах*, приготовленных из желатина. Этот вид упаковки имеет ряд преимуществ: защищает слизистую оболочку пищеварительного тракта от раздражения или окрашивания (хлоралгидратом и др.); способствует прохождению лекарственных веществ (панкреатина) в неизмененном виде через желудок; маскирует неприятный запах или вкус лекарства (хинина, экстракта папоротника мужского). Желатиновые капсулы удобны для отпуска пахучих и гигроскопичных веществ.

В аптечной технологии порошков применяют твердые желатиновые капсулы с крышечкой (*capsulae gelatinosae operculatae*).

Для получения так называемых кишечных капсул, которые не распадаются в кислой среде желудочного сока, а разрушаются в щелочной среде кишечника, желатиновые капсулы покрывают производными целлюлозы (этил- или ацетилцеллюлозой).

Порошки, упакованные в капсулы, отпускают в картонных коробках или бумажных пакетах.

Недозированные порошки отпускают в бумажных пакетах, мешочках, коробках, а также в стеклянных, пластмассовых и жестяных баночках.

Особенности изготовления некоторых видов порошков

Простые порошки

С каждым годом порошки, состоящие из одного ингредиента, занимают все меньшее место в рецептуре аптек. В настоящее время их количество составляет всего 10% экстенпоральной рецептуры порошков. Простые порошки могут быть дозированными и недозированными. Их технология приготовления сводится к развеске веществ в соответствии с дозами, указанными в рецепте. При этом препараты, предназначенные для растворения самими больными перед употреблением, отпускаются неизмельченными (каолин, ликоподий, крахмал, натрия гидрокарбонат и др.). Измельчению подвергаются лишь кристаллические и трудно-растворимые вещества.

Пример

Rp.: Streptocidi 0,5

D. t. d. № 20

S. По 1 порошку 3 раза в день.

Стрептоцид представляет собой кристаллический порошок, малорастворимый в воде.

Для изготовления препарата по данной прописи отвешивают 10 г стрептоцида, тонко измельчают в ступке.

Измельченный порошок развешивают по 0,5 г в вошенные капсулы.

Пример

Rp.: Acidi acetylsalicylici 0,5

D. t. d. № 12

S. По 1 порошку 3 раза в день.

Кислота ацетилсалициловая также трудно растворяется в воде, представляет собой кристаллический порошок. Отвешивают 6 г ацетилсалициловой кислоты, тонко измельчают в ступке. Измельченный порошок развешивают по 0,5 г в вошенные капсулы.

Пример

Rp.: Amidopyrini 0,3

D. t. d. № 20

S. По 1 порошку 3 раза в день.

Амидопирин — кристаллический порошок. Для отпуска по рецепту отвешивают 6 г амидопирина, измельчают в ступке и фасуют по 0,3 г в вошенные капсулы.

Пример

Rp.: Natrii sulfatis 25,0

D. S. Растворить в 1/2 стакана воды на 1 прием.

Натрия сульфат — это кристаллический, выветривающийся на воздухе порошок. Отвешивают 25 г натрия сульфата, отпускают в стеклянном флаконе.

При фасовке простых порошков часто используют специальный прибор (ложечку-дозатор), который обеспечивает необходимую точность дозирования кристаллических веществ (при фасовке аморфных порошков отклонения превышают допустимые нормы).

Сложные порошки

Сложные порошки могут состоять из лекарственных веществ с различными физико-химическими свойствами. Количественные соотношения ингредиентов в сложных порошках нередко варьируются в широких пределах. В связи с этим при изготовлении таких порошков используют различные приемы, обеспечивающие максимальную однородность и точность дозирования смеси (см. выше).

Следует напомнить, что измельчение в ступке начинают с индифферентного в терапевтическом отношении ингредиента (для затирки пор ступки) или с того компонента, потери которого при измельчении меньше (см. выше). Сначала растирают крупнокристаллические вещества, а затем мелкокристаллические.

Если ингредиенты в составе порошков прописаны в разных количествах, то смешивание начинают с препаратов, входящих в меньших количествах, постепенно добавляя остальные компо-

ненты. При наличии в прописи только сильнодействующих веществ вначале растирают вещество, прописанное в наибольшем количестве.

Легковесные вещества во избежание их потерь из-за распыления вводят в смесь в последнюю очередь.

Пример

Rp.: Vismuthi subnitratis

Magnesii oxydi aa 0,25

M. f. pulvis

D. t. d. № 12

S. По 1 порошку 3 раза в день.

Для отпуска данного порошка отвешивают 3 г висмута нитрата основного, тщательно растирают в ступке, после чего дробно при перемешивании добавляют 3 г магния окиси (препарат с меньшей насыпной массой).

Развешивают по 0,5 г в вощенные капсулы.

Пример

Rp.: Dibazoli 0,03

Phenobarbitali 0,01

Sacchari 0.25

M. f. pulvis

D. t. d. № 10

S. По 1 порошку 2 раза в день.

Вначале проверяют дозы сильнодействующих веществ (дибазола и фенobarбитала).

В ступке растирают 2,5 г сахара (кристаллического порошка), высыпают в капсулу. Измельчают 0,1 г фенobarбитала и 0,3 г дибазола.

Добавляют в несколько приемов растертый сахар, смешивают, проверяют однородность состава. Фасуют по 0,29 г в вощенные капсулы.

Пример

Rp.: Dimedroli

Ephedrini hydrochloridi aa 0,025

Sacchari 0,3

M. f. pulvis

D. t. d. № 6

S. По 1 порошку 1 раз в день.

Как и в предыдущем примере, сначала проверяют дозы сильно действующих веществ (эфедрина гидрохлорида и димедрола. В ступке растирают 1,8 г сахара, высыпая в капсулу.

Измельчают по 0,15 г эфедрина гидрохлорида и димедрола а затем дробными порциями добавляют растертый сахар. Смешивают, проверяют однородность состава. Развешивают по 0,35 в вощенные капсулы.

Достаточно широко представлена номенклатура сложных порошков для наружного употребления, встречаются сложные присыпки, порошки для вдуваний, полосканий, примочек и т. д.

Пример

Rp.: Acidi salicylici 3,0

Acidi borici 5,0

Lanolini 5,0

Formalini 10,0

Talci 100,0

M. f. pulvis

S. Присыпка для ног.

В ступке совместно измельчают кислоты борную и салициловую со спиртом этиловым, который добавляют каплями для облегчения растирания препаратов. После этого к ним примешивают тальк.

В последнюю очередь добавляют ланолин и формалин, которые в прописанных количествах не нарушают сыпучести порошка.

Отпускают с этикеткой «Наружное».

Пример

Rp.: Natrii hydrocarbonatis 10,0

Natrii tetraboratis 15,0

Natrii chloridi 5,0

Ol. Menthae piperitae gtt. V

M. f. pulvis

D. in charta pergamentae

S. По 1 ч. л. на 1 стакан воды (для полоскания).

Для приготовления порошка по данной прописи порошкообразные ингредиенты смеси измельчают, начиная с препарата, выписанного в наибольшем количестве. Натрия тетраборат растирают со спиртом. В последнюю очередь добавляют мятное эфирное масло.

Согласно рецепту препарат отпускают в пергаментной бумаге для предотвращения улетучивания эфирного масла.

Порошки с сильнодействующими и ядовитыми веществами

Если в порошках прописываются ядовитые и сильнодействующие вещества в количествах менее 0,05 г (на всю массу порошков), то должны быть использованы их тритурации, т. е. смеси с индифферентными веществами в соотношении 1:10 или 1:100.

Применение тритураций с ядовитыми и сильнодействующими веществами вызвано невозможностью с должной точностью отвесить навеску массой менее 0,05 г даже на 1-граммовых весах, а также необходимостью равномерного распределения малого количества ядовитого и сильнодействующего вещества в общей массе порошка.

В качестве индифферентного вещества рекомендуется использовать молочный сахар (лактозу) или свекловичный (сахарозу), которые негигроскопичны и близки по плотности к большинству ядовитых веществ (алкалоидов), что в определенной мере предотвращает расслаивание смеси.

Кроме того, молочный сахар наиболее индифферентен по сравнению с другими веществами в химическом и фармакологическом отношениях, без запаха, имеет сладкий вкус, нетоксичен.

Сахар молочный (Saccharum lactis) представляет собой кристаллический белого цвета порошок без запаха, со слабым сладким вкусом, хорошо растворимый в воде.

Лактоза наряду с сахарозой (обычным сахаром) является дисахаридом, встречающимся в природе в свободном состоянии. Молочный сахар содержится в молоке (4—5%), из сыворотки которого его получают.

Характерной особенностью лактозы, в отличие от сахарозы, является, как уже упоминалось, незначительная гигроскопичность. Следует иметь в виду, что индифферентность лактозы весьма относительна. Это вспомогательное вещество может вступать в различного вида взаимодействия как с другими вспомогательными веществами лекарства, так и с действующими ингредиентами. Следствием подобного рода взаимодействий может быть изменение активности лекарственного вещества.

Сахар свекловичный (Saccharum) — это белые твердые куски мелкокристаллического строения, бесцветные кристаллы или белый микрокристаллический порошок без запаха, со сладким вкусом. Легко растворяется в воде, образуя раствор нейтральной реакции; нерастворим в 100%-ном спирте, бензоле и хлороформе. Гигроскопичен. Получают из сахарного тростника и сахарной свеклы.

Как правило, тритурации из ядовитых веществ, прописанных в миллиграммах или долях миллиграмма, изготавливают в соотношении 1:100 (из 1 г ядовитого вещества готовят 100 г тритурации т. е. — к 1 г ядовитого вещества добавляют 99 г молочного сахара). Из веществ, дозируемых в сантиграммах, изготавливают тритурации в соотношении 1:10 (т. е. 1 г ядовитого вещества смешивают с 9 г молочного сахара).

При приготовлении тритурации лекарственное вещество и молочный сахар измельчают до наимельчайшего порошка, после чего тщательно смешивают. Тритурации хранят в небольших банках и периодически перемешивают в ступке для предотвращения их расслаивания.

Приготовление тритурации начинают с растирания молочного сахара. В ступке оставляют часть растертого порошка, приблизительно равную количеству ядовитого вещества, и тщательно растирают с ядовитым компонентом до получения однородной смеси. После этого в несколько приемов при тщательном перемешивании добавляют остальное количество молочного сахара.

Пример

Rp.: Atropini sulfatis 0,0005

Sacchari 0,25

M. f. pulvis

D. t. d. № 10

S. По 1 порошку 3 раза в день.

В ступке тщательно растирают 2 г сахара с учетом молочного сахара, включенного в тритурацию атропина сульфата (из 0,005 г атропина сульфата получается 0,5 г тритурации). Растертый сахар высыпают в капсулу, оставив в ступке приблизительно 0,5 г. В ступку вносят 0,5 г тритурации, тщательно перемешивают, после чего в несколько приемов добавляют оставшееся количество растертого сахара.

Готовую однородную смесь развешивают на 10 порций по 0,25 г и отпускают в воощенных капсулах.

В том случае, если сахар в рецепте не прописан, развеска порошков увеличивается за счет тритурации.

Пример

Rp.: Plathyphyllini hydrotartratis 0,0025

Papaverini hydrochloridi 0,02

Theobromidi 0,35

M. f. pulvis

D. t. d. № 10

S. По 1 порошку 3 раза в день.

Поскольку в данной прописи сахар отсутствует, масса порошковой смеси увеличивается на 0,25 г — количество тритурации платифиллина гидротартрата. Развеска порошков по 0,39 г. Порошки с ядовитыми веществами отпускают в опечатанном виде.

Порошки с красящими веществами

Красящие вещества (синь метиленовая, рибофлавин и др.) прописывают, как правило, в малых количествах. Приготовление порошков с красящими веществами должно производиться на специально отведенном столе; для них также выделяют отдельные ступки и весы. Это связано с возможностью загрязнения ими других лекарственных веществ. Для уменьшения загрязнения ступки и пестика, а также чтобы быстрее получить однородную смесь, вначале растирают неокрашенный препарат. Затем его высыпают в капсулу, оставив немного порошка в ступке (приблизительно равное количеству красящего ингредиента), и к нему добавляют отвешенное количество красящего вещества. Сверху насыпают слой неокрашенного порошка и тщательно перемешивают. После этого небольшими порциями добавляют оставшийся неокрашенный продукт.

Пример

Rp.: Methyleni coerulei 0,01

Chinini hydrochloridi 0,2

M. f. pulvis

D. t. d. № 6 in capsulis amylaceis

S. По 1 капсуле 2 раза в день.

Для приготовления порошка по прописи в ступку вносят 1,2 г хинина гидрохлорида, растирают и высыпают на бумагу, оставив небольшую часть (приблизительно 0,1 г). Отвешивают 0,06 г метиленового синего, добавляют к оставшемуся в ступке порошку,

сверху насыпают слой растертого хинина гидрохлорида, смешивают. В несколько приемов также при перемешивании добавляют оставшееся количество хинина гидрохлорида. Готовый однородный порошок развешивают на 6 порций по 0,21 г в крахмальные капсулы. Необходимо помнить, что упаковка порошков, содержащих красящие вещества, должна предохранять слизистую оболочку полости рта от их попадания, можно использовать капсулы.

Порошки с трудноизмельчаемыми веществами

В состав сложных порошков нередко входят трудноизмельчаемые вещества (например, тимол, йод, камфора, ментол, борная кислота и др.). Эти препараты целесообразно измельчать в присутствии небольшого количества летучей жидкости, в которой они частично растворимы. Чаще всего для этой цели используют 95°-ный этиловый спирт (из расчета 10—12 капель на 1 г измельчаемого вещества). После испарения растворителя трудноизмельчаемое вещество вследствие явления рекристаллизации оказывается равномерно распределенным в массе порошка.

Пример

Rp.: Camphorae 0,1

Sacchari 0,25

M. f. pulvis

D. t. d. № 10

S. По 1 порошку 2 раза в день.

В ступке тщательно растирают 2,5 г сахара и высыпают на бумагу. 1 г камфоры растирают с 10 каплями 95°-ного спирта, а затем к ней при тщательном перемешивании добавляют растертый сахар. Развешивают по 0,35 г и отпускают в пергаментных капсулах.

Если в состав сложных порошков входят соли, содержащие кристаллизационную воду, следует использовать обезвоженные соли (например, натрия сульфат высушенный, магния сульфат высушенный).

Отпускают такие порошки в воцелых или парафинированных капсулах.

Порошки с экстрактами

Экстракты (*extractum*) — это концентрированные вытяжки из лекарственного растительного сырья.

Различают жидкие экстракты (*Extractum fluida*), густые экстракты (*Extractum spissa*), сухие экстракты (*Extractum sicca*).

Техника приготовления порошков с экстрактами зависит от их консистенции. Порошки с сухими экстрактами готовят по общим правилам смешивания порошков. При изготовлении порошков чаще всего используют экстракт белладонны (красавки). В настоящее время фармацевтическая промышленность выпускает экстракт красавки сухой 1:2 и экстракт красавки густой 1:1. В аптеках из экстракта густого готовят его раствор (*Extractum Belladonnae solutum* 1:2): 100 частей экстракта густого растворяют в смеси из 60 частей воды, 10 частей этанола и 30 частей глицерина. Хранят раствор экстракта густого в течение 15 дней. Раствор экстракта красавки густого, так же как и сухой, применяют в двойном количестве по отношению к выписанному в рецепте.

Пример

Rp.: Extr. Belladonnae 0,015

Bismuthi subnitratidis 0,2

Magnesium oxydi 0,25

M. f. pulvis

D. t. d. № 10

S. По 1 порошку 3 раза в день.

Для приготовления такого порошка в ступке тщательно растирают 2 г висмута нитрата основного, высыпают на бумагу, оставив в ступке примерно 0,3 г. В ступку помещают 0,3 г сухого экстракта красавки (1:2), тщательно растирают. К полученной смеси при тщательном перемешивании добавляют оставшееся количество растертого висмута нитрата основного, а затем 2,5 г магния окиси (порошка с меньшей насыпной массой). Готовую смесь развешивают на 10 порций по 0,48 г и отпускают в парафинированных или воощенных капсулах. При использовании густого экстракта, его отвешивают на кружке фильтровальной бумаги и переносят на головку пестика.

Для отделения бумаги от головки пестика ее смачивают несколькими каплями 20%-ного спирта.

После этого экстракт растирают пестиком в ступке с несколькими каплями 20%-ного спирта, а затем добавляют сухие компоненты.

Пример

Rp.: Extr. Belladonnae 0,02

Phenylī salicylatis 0,25

M. f. pulvis

D. t. d. № 10

S. По 1 порошку 3 раза в день.

На кружок фильтровальной бумаги отвешивают 0,24 г густого экстракта красавки, переносят в ступку и растирают с несколькими каплями спирта. Туда же в несколько приемов при тщательном перемешивании добавляют 3 г фенилсалицилата. Полученный равномерно окрашенный порошок развешивают на 12 порции и отпускают в парафинированных или вощенных капсулах.

Введение в состав порошков густых и жидких ингредиентов не должно изменять их основного свойства — сыпучести.

Приготовление порошков из полуфабрикатов

В процессе изготовления сложных порошков в аптеках часто пользуются лекарственными полуфабрикатами — специальными внутриаптечными заготовками, представляющими собой смесь наиболее употребительных лекарственных веществ, подобранных в соотношениях, характерных для большинства рецептов.

Как и при производстве других лекарственных форм, использование таких препаратов существенно сокращает время, затрачиваемое на изготовление порошков, что способствует их более быстрому отпуску.

Однако необходимо помнить, что в виде полуфабрикатов приготавливают лишь такие лекарственные смеси, которые наиболее часто повторяются в рецептуре аптек и представляют собой (рациональные прописи с точки зрения их совместимости) сочетания лекарственных веществ, не изменяющиеся при хранении.

Наиболее распространенными являются следующие полуфабрикаты:

- 1) *Glucosum* 0,25 + *Acidum ascorbinicum* 0,05;
- 2) *Amidopyrinum* + *Phenacetinum* aa;
- 3) *Zinci oxydum* + *Talcum* + *Bolus alba* aa 0,05;
- 4) *Dimedrolum* 0,03 (0,05) + *Saccharum* 0,25;
- 5) *Acidum acetylsalicylicum* + *Phenacetinum* aa 0,01.

Приготовление полуфабрикатов, так же как и порошков с их использованием производят по общим правилам технологии сложных порошков.

Пример

Rp.: Coffeini 0,05

Phenacetini

Acidi acetylsalicylici aa 0,25

M. f. pulvis

D. t. d. № 10

S. По 1 порошку 3 раза в день.

Для приготовления такого порошка отвешивают 3 г полуфабриката фенаcetина с ацетилсалициловой кислотой, небольшим количеством его затирают поры ступки и смешивают с 0,3 г кофеина. Затем добавляют остальное количество полуфабриката. Готовую смесь развешивают на 6 порций по 0,55 г.

Несовместимость лекарственных препаратов в сложных порошках

В рецептуре аптек достаточно часто встречаются случаи неациональных прописей сложных порошков с разным характером несовместимостей, обычно физико-химического характера.

Это связано в основном с обилием лекарственных средств, назначаемых в виде порошков, а также разнообразием их сочетаний.

Наиболее распространенные случаи несовместимости лекарственных веществ в порошках приведены ниже.

1. Сочетания лекарственных веществ, способствующих отсыреванию порошка или образованию эвтектических смесей. Из множества факторов, вызывающих отсыревание сложных порошков, основным является относительная влажность воздуха в помещении: большинство отсыревающих смесей теряют сыпучесть и увлажняются при относительной влажности 50—60% и выше. Если относительная влажность воздуха в помещении составляет 30—40% и менее, смеси остаются сыпучими.

Однако иногда встречаются настолько гигроскопичные сочетания, что притягивают влагу и отсыревают при любых значениях влажности.

Пример

Rp. Hexamethylentetramini 0,5

Acidi ascorbinici 0,1

M. f. pulvis

D. t. d. № 20

S. По 1 порошку 4 раза в день.

Приведенная смесь порошков отсыревает даже в эксикаторе. На расплавление сложных порошков значительное влияние оказывают поверхность соприкосновения смешиваемых веществ, механическое воздействие и температура воздуха в помещении.

Пример
Rp. Acidi acetylsalicylici
Amidopyrini aa 0,25
M. f. pulvis
D. t. d. № 10

S. По 1 порошку 3 раза в день.

В таком порошке происходит снижение точки плавления до 45°C по сравнению с исходными веществами (точка плавления ацетилсалициловой кислоты равна 133—136°C, амидопирин — 107—109°C) (табл. 6).

Таблица 6

Отсыревающие и расплавляющиеся смеси порошков

Исходное вещество	Вещество, при смешивании с которым получают отсыревающие или расплавляющиеся смеси
Амидопирин	Антипирин, барбамил, гексаметиленetetрамин, кислота аскорбиновая, кислота ацетилсалициловая, ментол, натрия салицилат, резорцин, темисал, тимол, фенилсалицилат, хлоралгидрат, эуфиллин
Анальгин	Антипирин, кислота ацетилсалициловая, натрия салицилат, резорцин
Анестезин	Камфора, ментол, резорцин, фенилсалицилат, хлоралгидрат
Антипирин	Амидопирин, анальгин, бутадиион, гексаметиленetetрамин, камфора, кислота ацетилсалициловая, кислота салициловая, кофеин и его соли, ментол, натрия салицилат, пиперазин, пирогаллол, резорцин, темисал, тимол, фенацетин, фенилсалицилат, фенол, хинина гидрохлорид, хлоралгидрат, эуфиллин
Барбамил	Амидопирин, эуфиллин
Бромизовал	Димедрол эуфиллин
Бромкамфора	Ментол резорцин, тимол, фенилсалицилат, хлоралгидрат, пирогаллол
Бутадиион	Антипирин, димедрол, кислота аскорбиновая
Гексаметиленetetрамин	Амидопирин, антипирин, кислота аскорбиновая, кислота ацетилсалициловая, кислота борная, кофеин и его соли, натрия салицилат, резорцин, сахар и глюкоза, фенилсалицилат

Исходное вещество	Вещество, при смешивании с которым получают отсыревающие или расплавляющиеся смеси
Дибазол	Димедрол, кислота аскорбиновая
Димедрол	Бромизовал, бутадиион, дибазол, камфора, кислота аскорбиновая, кофеин и его соли, натрия бромид, натрия гидрокарбонат, пахикарпин, сахар, эуфиллин
Камфора	Анестезин, антипирин, гексаметилентетрамин, димедрол, ментол, резорцин, тимол, фенилсалицилат, фенол, хлоралгидрат, эуфиллин
Квасцы	Свинца ацетат
Кислота аскорбиновая	Амидопирин, бутадиион, дибазол, димедрол, кислота ацетилсалициловая, кислота никотиновая, натрия гидрокарбонат, натрия салицилат, натрия фосфат, панкреатин, пахикарпин, рутин, темисал, фитин, эуфиллин
Кислота ацетилсалициловая	Амидопирин, анальгин, антипирин, гексаметилентетрамин, димедрол, кислота аскорбиновая, кофеин и его соли, натрия гидрокарбонат, натрия салицилат, резорцин, свинца ацетат, темисал, фенол, эуфиллин
Кислота борная	Гексаметилентетрамин
Кислота никотиновая	Кислота аскорбиновая, натрия гидрокарбонат, панкреатин, сахар и глюкоза, эуфиллин
Кислота салициловая	Антипирин, натрия тетраборат, резорцин, свинца ацетат, фенацетин
Кофеин и его соли	Антипирин, гексаметилентетрамин, димедрол, кислота ацетилсалициловая, натрия салицилат, спазмолитин, фитин
Ментол	Амидопирин, анестезин, антипирин, бромкамфора, камфора, пирогаллол, резорцин, тимол, фенилсалицилат, фенол, хлоралгидрат
Натрия бензоат	Хлоралгидрат
Натрия бромид	Димедрол, натрия гидрокарбонат, эуфиллин
Натрия гидрокарбонат	Димедрол, кислота аскорбиновая, кислота ацетилсалициловая, кислота никотиновая, натрия бромид, резорцин, темисал

Исходное вещество	Вещество, при смешивании с которым получают отсыревающие или расплавляющиеся смеси
Натрия салицилат	Амидопирин, анальгин, антипирин, гексаметиленetetрамин, кислота аскорбиновая, кислота ацетилсалициловая, кофеин и его соли, фенацетин, фенол, хлоралгидрат, эуфиллин
Натрия тетраборат	Кислота салициловая
Натрия фосфат	Кислота аскорбиновая
Панкреатин	Кислота аскорбиновая, кислота никотиновая, сахар и глюкоза, темисал, тимол
Пахикарпин	Димедрол, кислота аскорбиновая
Пиперазин	Антипирин, фенацетин, фенол, хлоралгидрат
Пирогаллол	Антипирин, бромкамфора, камфора, ментол, фенол
Резорцин	Амидопирин, анальгин, анестезин, антипирин, бромкамфора, гексаметиленetetрамин, камфора, кислота ацетилсалициловая, кислота салициловая, ментол, натрия гидрокарбонат, фенилсалицилат, фенол, хлоралгидрат
Рутин	Кислота аскорбиновая, сахар и глюкоза
Сахар и глюкоза	Гексаметиленetetрамин, димедрол, кислота никотиновая, панкреатин, рутин, темисал, эуфиллин
Свинца ацетат	Квасцы, кислота салициловая, кислота ацетилсалициловая, фенол, хлоралгидрат
Спазмолитин	Кофеин и его соли, темисал
Темисал	Амидопирин, антипирин, кислота аскорбиновая, кислота ацетилсалициловая, натрия гидрокарбонат, панкреатин, сахар и глюкоза, спазмолитин, фенол, хлоралгидрат, эуфиллин
Тимол	Амидопирин, антипирин, бромкамфора, камфора, ментол, панкреатин, фенилсалицилат, фенол, хлоралгидрат
Фенацетин	Антипирин, кислота салициловая, натрия салицилат, пиперазин, фенол, хлоралгидрат
Фенилсалицилат	Амидопирин, анестезин, антипирин, бромкамфора, гексаметиленetetрамин, камфора, ментол, резорцин, тимол, фенол, хлоралгидрат

Исходное вещество	Вещество, при смешивании с которым получают отсыревающие или расплавляющиеся смеси
Фенол	Антипирин, бетанафтол, бромкамфора, камфора, кислота ацетилсалициловая, ментол, натрия салицилат, пиперазин, пирогаллол, резорцин, свинца ацетат, темисал, тимол, фенацетин, фенилсалицилат, хинина гидрохлорид, хлоралгидрат
Фитин	Кислота аскорбиновая, кофеин и его соли
Хинина гидрохлорид	Антипирин
Хлоралгидрат	Амидопирин, анестезин, антипирин, бромкамфора, камфора, натрия бензоат, натрия салицилат, пиперазин, резорцин, свинца ацетат, темисал, тимол, фенацетин, фенилсалицилат, фенол
Эуфиллин	Амидопирин, антипирин, барбамил, бромизовал, димедрол, камфора, кислота ацетилсалициловая, кислота никотиновая, натрия бромид, натрия салицилат, сахар и глюкоза, темисал

2. В некоторых смесях отмечаются адсорбционные явления, понижающие лечебный эффект.

Пример

Rp.: Extr. Belladonnae 0,015

Papaverini hydrochloridi 0,03

Carbonis activati 0,5

M. f. pulvis

D. t. d. № 10

S. По 1 порошку 3 раза в день.

В данном случае активированный уголь практически полностью адсорбирует папаверина гидрохлорид и алкалоиды экстракта красавки. Одновременно снижается адсорбционная способность угля.

Пример

Rp.: Pepsini 0,1

Carbonis activati 0,5

M. f. pulvis

D. t. d. № 12

S. По 1 порошку перед едой.

Фермент пепсин адсорбируется углем.

3. Иногда встречаются сочетания, нерациональные в фармакологическом отношении.

Пример

Rp.: Barbitali 0,15

Phenobarbitali 0,02

Amidopyrini

Themisali aa 0,2

Acidi ascorbinici 0,15

Coffeini-natrii benzoatis 0,02

Extr. Belladonnae 0,015

M. f. pulvis

D. t. d. № 10

S. По 1 порошку внутрь.

Снотворное действие барбитуратов уменьшается при сочетании с атропином, содержащимся в экстракте красавки.

Помимо этого, снотворные средства фармакологически несовместимы с тиамином, никотинамидом и глюкозой.

Сердечные гликозиды фармакологически несовместимы со снотворными, инсулином, аминазином и валерианой.

Мочегонные нельзя совмещать со снотворными, аминазином, промедолом, новокаином, производными левзеи и женьшеня.

Перечисленные препараты понижают диурез при прописывании совместно с темисалом, диакарбом и другими мочегонными. Сульфаниламиды несовместимы с хинином при лечении малярии, так как ослабляют действие его на плазмодии.

Отпуск порошков

Не разделенные на дозы порошки отпускают во флаконах и в коробках.

При наличии в них летучих, гигроскопичных или выветривающихся веществ такие порошки отпускают только в стеклянной таре с притертыми пробками.

Разделенные на дозы порошки отпускают в капсулах из чистой бумаги, полимерных пленках, разрешенных для применения в медицинской практике.

С летучими веществами (камфорой, ментолом, тимолом и др.) — в капсулах из пергамента; с гигроскопичными и выветривающимися веществами — в капсулах из парафинированной или вощенной бумаги.

Кроме того, порошки могут быть отпущены в желатиновых капсулах (см. выше).

ЖИДКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Многие лекарства представляют собой жидкости. Эти жидкости состоят из растворителя и растворяемого вещества (экстрагента). Жидкие лекарственные формы — свободные дисперсные системы, в которых лекарственные вещества распределены в жидкой дисперсионной среде. В зависимости от агрегатного состояния лекарственных веществ (твердое, жидкое и газообразное), а также от степени их измельчения и характера связи дисперсной фазы с дисперсионной средой жидкие лекарственные формы могут представлять собой истинные растворы низкомолекулярных и высокомолекулярных соединений, коллоидные растворы, суспензии, эмульсии, сочетания этих типов дисперсных систем (комбинированные системы).

Кроме того, в группу жидких лекарственных форм включают линименты, настои и отвары.

Растворы

Растворы (*solutiones*) представляют собой жидкую лекарственную форму, полученную путем растворения одного или нескольких лекарственных веществ в растворителе и предназначенную для инъекций, внутреннего или наружного применения. Они представляют собой однофазные системы переменного состава, образованные не менее чем двумя независимыми компонентами.

По физико-химическим свойствам растворы занимают промежуточное положение между химическими соединениями и механическими взвесями.

От первых они отличаются переменностью состава, от вторых — однородностью. Растворы — самая крупная группа жидких лекарственных форм, отличающаяся большим разнообразием со-

става и способов применения. Подавляющее большинство растворов изготавливается в аптеке *ex tempore* по магистральным прописям. На долю растворов приходится в среднем до 30% общей рецептуры аптек.

Растворы являются самой значительной группой лекарственных форм. Как лекарственная форма, растворы имеют ряд преимуществ:

- 1) лекарственные вещества в жидком состоянии по сравнению со многими другими лекарственными формами, особенно твердыми (порошками, таблетками, пилюлями), быстрее всасываются и скорее оказывают терапевтическое действие;
- 2) применение жидких лекарственных форм не вызывает отражающего действия высоких концентраций и лекарственных веществ, которые образуются при контакте слизистой оболочки с порошками или таблетками (например, калия или аммония бромиды, йодиды и др.), что исключает раздражающее действие на слизистые оболочки;
- 3) растворы удобны в применении;
- 4) обладают достаточно простой технологией приготовления.

Однако растворы не лишены и некоторых недостатков, которые, впрочем, не влияют на широкое их применение. Эти лекарственные формы не отличаются портативностью, при хранении часто оказываются неустойчивыми.

Кроме того, горький вкус многих лекарств усиливается при их растворении.

Виды растворов

Истинные растворы характеризуются молекулярной или ионной степенью дисперсности, в растворах высокомолекулярных соединений образуются макромолекулы или их ассоциации, коллоидные растворы отличаются наличием мицелл растворенного вещества.

Истинные растворы. Такие растворы характеризуются полной гомогенностью благодаря одинаковым размерам частиц растворенного вещества и растворителя и отсутствию поверхностей раздела между ними. Истинные растворы — это однофазные дисперсные системы. Истинные растворы характеризуются большой прочностью связи между растворенной жидкостью и растворителем. Растворенная жидкость (вещество) в дальнейшем не отделяется от растворителя, остается равномерно распределенной в рас-

ворителе. Истинный раствор сохраняет гомогенность неопределенно долгое время, если только в нем не происходит никаких самопроизвольных вторичных процессов (например гидролиза, окисления, фотосинтеза). Истинные растворы бывают ионно-дисперсными и молекулярно-дисперсными. Размер частиц в первых составляет менее 1 нм, а растворенное вещество находится в виде отдельных гидратированных ионов и молекул в равновесных количествах. Истинные растворы всегда прозрачны, они не должны содержать взвешенных частиц и осадка. Особенностью истинных растворов является то, что они гомогенны даже при рассматривании в электронный микроскоп. Компоненты, входящие в их состав, не могут быть разделены никаким способом. Истинные растворы хорошо диффундируют. К этой группе относятся растворы электролитов и неэлектролитов, таких как глюкоза, натрия хлорид, спирт, магния сульфат и т. д.

Истинные растворы высокомолекулярных соединений являются молекулярно-дисперсными системами, которые образованы дифильными макромолекулами. С одной стороны, они являются однофазными гомогенными системами (как и истинные растворы), а с другой — имеют некоторые особенности, сближающие их с коллоидными растворами (движение молекул, подобное броуновскому, малые скорости диффузии, неспособность к диализу, повышенная способность к образованию молекулярных комплексов и некоторые другие).

Коллоидные растворы. Коллоидный раствор — это гетерогенная дисперсионная система, в которой частицы растворенного вещества обладают ультрамикроскопической (коллоидной) степенью дробления. Размер частиц дисперсной фазы составляет 1—100 нм. Даже электронные иммерсионные микроскопы не всегда дают возможность визуально обнаружить частицы дисперсионной фазы коллоидных растворов. К коллоидным растворам относятся золи, размер частиц в них достаточно велик и составляет более $1/2$ длины световой волны, поэтому свет не может свободно проходить через них и подвергается большему или меньшему рассеиванию. Благодаря светорассеянию золи характеризуются феноменом Тиндаля, т. е. всегда, особенно в отраженном свете, кажутся опалесцирующими, мутными. В отличие от истинных растворов, золи обладают очень малым осмотическим давлением и, как следствие, высокой степенью лабильности. Элементарными

единицами в золях являются сложные структурные электронейтральные агрегаты — мицеллы. Мицеллы находятся в состоянии электролитической диссоциации и состоят из массивного поливалентного иона — гранулы и соответствующего количества противоположно заряженных ионов обычного размера — противоионов. Ядро гранулы представляет собой кристаллический комплекс электронейтральных атомов или молекул. Наружная (активная) часть гранулы является адсорбционной оболочкой (сферой). Она состоит из ионов одного знака. Противоионы располагаются в интермицеллярной жидкости по соседству с гранулами и имеют некоторую возможность самостоятельного движения. Такое строение золь обуславливает и их свойства. Как известно, под влиянием часто незначительных причин (таких как прибавление воды, растворов электролитов, нагревание, механическое встряхивание, свет, повышение температуры), а иногда и вообще самопроизвольно коллоидные растворы подвергаются разрушению — коагуляции. При коагуляции частицы растворенного вещества укрупняются, золь сильно мутнеет, превращается в суспензию, а спустя некоторое время выпадает осадок — коагулянт. Даже при самых бережных условиях хранения золи имеют ограниченный срок существования. Особым случаем образования жидких коллоидных систем, состоящих в пограничной области между золями и суспензиями, являются тонкие мути, обозначаемые в фармацевтической практике особым термином — «турбидные микстуры» (от лат. *turbide* — «мутный»). Наиболее типичными случаями образования тонких мутей являются случаи разведения водными растворами многих спиртовых настоек и некоторых жидких экстрактов, спиртовых растворов, особенно имеющих концентрацию, близкую к насыщенной. Спиртовые извлечения из растительного сырья, к числу которых относятся настойки и жидкие экстракты, часто содержат сложные комплексы разнообразных компонентов растворимых и нерастворимых в воде. К числу труднорастворимых или нерастворимых в воде экстрактивных веществ, характерных для многих настоек и жидких экстрактов, относятся эфирные масла, стеарины, воск, жиры, хлорофилл и т. д. В спиртовых средах эти вещества находятся в состоянии истинного раствора. При смешивании спиртовых настоек и многих жидких экстрактов с водой концентрация спирта понижается, растворимость водонерастворимых веществ уменьшается, и наконец, они выделяются из первичного раствора, образуя гетерогенные системы. В зависимости от количества замены

одного растворителя другим (спирта водой) выделение водонерастворимых веществ происходит различно и приводит к образованию систем с различной степенью дисперсности — зелей, мутей, эмульсий. С технологической точки зрения желательно получить гетерогенные системы с возможно высокой степенью дисперсности водонерастворимых компонентов в жидкости. Существуют две возможности образования дисперсных систем. Первая реализуется при постепенном прибавлении к первоначальному спиртовому раствору воды, вторая — при прибавлении первоначального спиртового раствора к значительному количеству воды. Первый случай характеризуется сравнительно медленным понижением концентрации спирта, поэтому раствор водонерастворимого вещества доводится до насыщения, а затем превращается в пересыщенный раствор, из которого начинается относительно медленное выделение водонерастворимых компонентов в виде нерастворимой фазы. В таком случае в результате изменения растворяющей способности растворителя происходит процесс, напоминающий относительно упорядочную кристаллизацию. Новые порции выделяющегося вещества отмечаются преимущественно на поверхности ранее выделившихся частиц, играющих роль кристаллизационных центров. В результате образующиеся частицы дисперсной фазы увеличиваются до значительных размеров, превращаясь в довольно грубую, сравнительно быстроотстаивающуюся суспензию. Во втором случае первоначальный спиртовой раствор, попадая в избыток водного растворителя, разбавляется последним быстро. Также быстро выделяется нерастворимая фаза. В этом случае трудно предполагать упорядоченное выделение водонепроницаемого вещества, сходного с упорядоченной кристаллизацией. Частицам, попадающим в условия резкого перепада концентрации спирта, не остается времени для роста, и они выделяются в виде тончайшей коллоидной мути, тем более тонкой, чем меньше растворимость выделяющейся дисперсной фазы в новом растворителе, образовавшемся при смешении жидкостей. С технологической точки зрения второй случай является наиболее приемлемым. Необходимо иметь в виду, что дальнейшая судьба нерастворимой фазы сильно зависит от состава раствора, в котором она образовалась. Так как в большинстве случаев водонерастворимые вещества, содержащиеся в спиртовых извлечениях из растительных материалов, обладают кислотным характером, щелочная реакция микстуры, содержащей, например, натрия гидрокарбонат, способствует

возникновению дзета-потенциала нерастворимых частиц и оказывает стабилизирующее влияние. Таким же действием обладают многие углеводы и их производные (слизи, камеди), сапонины, глицерин и другие вещества, способствующие повышению гидрофильности поверхностного слоя водонерастворимых гранул и приводящие к их гидратации.

В присутствии значительного количества нейтральных соединений устойчивость дисперсионной системы часто понижается вплоть до коагуляции. Чем выше концентрация нейтральных соединений, тем больше эта опасность. По указанной причине совершенно неправильным способом является работа, при которой сначала отмеривают нейтральное соединение (например, концентрированные растворы солей), а потом добавляют к ним настойки или жидкие экстракты. В результате возникают грубодисперсные системы.

Суспензии (*suspensio*) — это такие системы, которые состоят из раздробленного твердого вещества и жидкой фазы. Размер частиц в них колеблется от 0,1 до 50 мкм и более (грубодисперсные системы). Суспензии гетерогенны, но, в отличие от коллоидных растворов, это мутные жидкости, частицы которых видны под обычным микроскопом. Эти жидкости седиментируют, их частицы задерживаются даже крупнопористыми фильтрующими материалами. Они не склонны к диализу и диффузии.

Эмульсии (*emulsus*) представляют собой дисперсные системы, в которых и дисперсная фаза, и дисперсионная среда представлены взаимонерастворимыми или мало взаиморастворимыми жидкостями. Эмульсии относятся к грубодисперсным системам, в которых размер дисперсных частиц (капелек) колеблется в пределах от 1 до 150 мкм, но в некоторых случаях они бывают и более высокодисперсными.

Между тремя последними дисперсными системами нельзя провести четкую грань, что часто вызывает затруднения при прописи жидких лекарственных препаратов.

Комбинированные дисперсные системы включают экстракционные лекарственные формы (настои, отвары, слизи). В них действующие вещества могут находиться как в растворенном виде, так и в виде тонких суспензий и эмульсий. Кроме того, комбинированные дисперсные системы могут получаться в резуль-

тате сочетаний веществ, по-разному распределяющихся в жидкой среде.

Жидкие лекарственные формы делят на препараты для наружного, внутреннего и инъекционного применения. Жидкие лекарственные формы для внутреннего применения называются *микстурами* (от лат. *mixturae* — «смешивать»), дисперсионной средой в них является только вода. Микстуры содержат три ингредиента и более. Грубые дисперсии (частицы размером 5—10 мкм), быстро оседающие и поэтому перед употреблением взбалтываемые, в аптечной практике обычно называют взбалтываемыми микстурами — *mixturae agitandae* (от лат. *agito* — «трясти»). Более тонкие растворы, по степени дисперсности приближающиеся к золям, называют *микстурами мутными* — *mixturae turbidae* (от лат. *turbidus* — «мутный»).

Микстуры, как правило, дозируются столовыми (15 мл), десертными (10 мл) и чайными (5 мл) ложками. Растворы для приема внутрь назначают обычно в количестве 5—15 мл, а также в каплях, которые перед употреблением разводят небольшим количеством воды или молока (масляные растворы). Для применения раствора необходимо определить:

- 1) концентрацию раствора;
- 2) общее количество раствора.

Например, если вам выписали раствор кальция хлорида на 5 дней с таким расчетом, чтобы, применяя его внутрь по 1 ст. л., вы получали бы по 1,5 г кальция хлорида, то принимать его нужно по 1 ст. л. 4 раза в день.

Расчет концентрации раствора в процентах: 1 ст. л. — 15 мл — содержит 1,5 г вещества, т. е. раствор 10%-ный.

Расчет количества раствора. Вы будете принимать раствор по 1 ст. л. 4 раза в день в течение 5 дней, всего 20 ст. л. В 1 ст. л. — 15 мл.

Следовательно, общее количество раствора — 300 мл.

При использовании внутрь лекарственных средств в каплях, достигается только приблизительная точность дозировки, так как величина капли может варьировать в зависимости от поверхностного натяжения жидкости, толщины края склянки и формы различных капельниц.

Поэтому при дозировании веществ каплями следует избегать назначения максимальных доз для ядовитых и сильнодействующих веществ, так как может произойти передозировка препарата и возникнуть отравление или аллергическая реакция.

Жидкие лекарственные формы для наружного применения назначаются в виде *полосканий, примочек, растираний, клизм, капель*. Дисперсионной средой в них, кроме воды, могут быть этанол, глицерин, различные масла и другие жидкости. Помимо этого, жидкие лекарственные формы классифицируют по составу на *простые* (включающие одно лекарственное вещество) и *сложные* (в состав входит несколько ингредиентов), а также по природе жидкой среды — на *водные* и *неводные*. Более подробно об отдельных видах растворов будет рассказано ниже.

Технология приготовления растворов

В процессе изготовления жидких лекарственных форм используют различные дисперсионные среды (растворители, экстрагенты).

Растворители — это индивидуальные химические соединения или их комбинации, способные растворять различные вещества, т. е. образовывать с ними однородные системы, состоящие из одного или нескольких компонентов. Они представляют собой составную часть раствора, как правило, большую. Растворители способствуют лучшему проникновению в кровь, различные ткани растворенного вещества. При этом сам растворитель не влияет на организм человека и соответственно не является лекарственной субстанцией. В качестве растворителя чаще всего используют воду дистиллированную (т. е. воду, не содержащую минеральных солей и каких-либо других примесей), реже — спирт этиловый 70, 90, 95%-ный, глицерин и жидкие масла (вазелиновое, оливковое, персиковое). Следовательно, выделяют водные, спиртовые, глицериновые и масляные растворы.

Экстрагенты составляют меньшую часть в растворе. Они представляют собой непосредственно активное вещество, оказывающее влияние на течение болезни, а также такие растворители, которые используются для экстракции растительного или другого биологического сырья. К дисперсионным средам предъявляются такие требования, как достаточная растворяющая способность при изготовлении растворов, химическая индифферентность и биологическая безвредность, отсутствие неприятного вкуса и запаха, благоприятных для размножения микроорганизмов условий, а также экономичность в производстве. Экстрагенты, кроме того, должны обладать избирательной растворимостью,

высокими диффузионными способностями для обеспечения проникновения их через поры биологического материала, десорбирующими свойствами.

В технологическом отношении важнейшим вопросом, связанным с растворением жидкостей, является *концентрация растворов*, другими словами — сколько вещества необходимо растворить или смешать в каком количестве или с каким количеством. Необходимая концентрация растворов определяется указаниями в рецепте или в стандартной прописи, регламентируемой Государственной фармакопеей. Концентрация раствора — это количество растворенного вещества, содержащегося в определенном весовом количестве или определенном объеме раствора.

В фармацевтической практике концентрация растворов выражается различными способами:

- 1) отношением растворенной жидкости к растворителю;
- 2) отношением растворенной жидкости к самому раствору;
- 3) процентным содержанием растворенной жидкости.

При первом способе концентрация обозначается например: 1 + 9, т. е. в 9 частях растворителя растворяется (смешивается) 1 часть растворяемого вещества.

Второй способ предполагает использование соединительных знаков: «:», «⇌», «—». Например, 1:10, или 1 = 10, или 1—10. Во всех трех случаях 1 весовую часть исходного вещества смешивают с 9 частями растворителя.

При третьем способе выражения концентрации раствора важно различать весовые, объемные и весообъемные проценты. Они неравнозначны. Весовой процент обозначает 1 весовую часть растворенной жидкости (вещества) в 100 весовых частях раствора. Объемный процент — 1 объемная часть (например, 1 мл) растворяемой жидкости в 100 объемных частях (мл) раствора.

Весообъемный процент соответствует 1 весовой части (грамму) растворенной жидкости в 100 объемных частях (мл) раствора.

Весовые и объемные проценты связаны друг с другом следующим соотношением:

$$A = B \times (I_1 / I_2),$$

где A — концентрация в весовых процентах;

B — концентрация в объемных процентах;

I_1 — плотность исходной жидкости;

I_2 — плотность полученного раствора.

Весовые и весообъемные проценты связаны отношением:

$$A = C \times (1 - I),$$

где A — концентрация в весовых процентах;

C — концентрация в весообъемных процентах;

I_3 — плотность полученной жидкости.

Объемные и весообъемные проценты также связаны между собой:

$$B = C \times (1 / I_1),$$

где B — концентрация раствора в объемных процентах;

C — концентрация в весообъемных процентах;

I_1 — плотность исходной жидкости.

Если концентрация выписанного в рецепте лекарственного вещества указана в процентах, следует подразумевать весообъемные проценты. А вот под процентным содержанием спирта (70, 96%-ный) следует подразумевать объемный процент. Растворы с большой концентрацией растворенного вещества называются концентрированными, с малой концентрацией — разбавленными. Необходимо различать понятия «концентрированный» и «насыщенный» раствор.

Насыщенный раствор — это такой раствор, в котором взятое вещество больше не растворяется даже при длительном взбалтывании (перемешивании). Концентрированный раствор не обязательно должен быть насыщенным. Например, состав, содержащий 50 г кальция хлорида в 100 мл раствора, является достаточно концентрированным, но при комнатной температуре он далеко не насыщенный. Для получения насыщенного раствора при этом следует дополнительно взять около 80 г кальция хлорида. В некоторых случаях насыщенный раствор может быть разбавленным. Как правило, это наблюдается, если данное вещество плохо растворяется в растворителе. Так, насыщенный раствор кальция сульфата, который при 20°C содержит только 0,21 г кальция сульфата в 100 мл жидкости, является достаточно разбавленным. Необходимая концентрация растворов определяется соответствующими указаниями в рецепте или, если раствор стандартизован, в соответствующей прописи. Количественно концентрацию растворов выражают одним из трех способов: чаще всего — в про-

центах, реже (при больших разведениях) — в отношениях (например, 1:1000, 1:5000 и т. п.) и совсем редко — в массообъемных соотношениях (например, 0,1 — 200 мл, 0,5 — 180 мл и т. п.).

1. *В процентах.*

Rp.: Solutionis Natrii bromidi 2% — 200 ml

D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

2. *Раздельным способом, т. е. перечислением растворяемого вещества и растворителя.*

Rp.: Natrii bromidi 4,0

Aquae destiliatae 200 ml

M. D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

3. *С указанием доведения раствора до заданного объема.*

Rp.: Natrii bromidi 4,0

Aquae destiliatae ad 200 ml

M. D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

4. *Отношением количества вещества в граммах к количеству раствора в мл.*

Rp.: Solution is natrii bromidi ex 4,0 — 200 ml

D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

5. *Отношением количества вещества к количеству раствора в частях (в данном случае используются знаки деления «:»), например, 1:10, т. е. 1 весовую часть исходного вещества необходимо растворить до получения 10 мл раствора, т. е. получается 10%-ный раствор).*

Rp.: Solutionis Natrii bromidi 1:50—200 ml

D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

Этот способ прописывания обычно используют для растворов ядовитых веществ.

Пример

Rp.: Solutionis Hydrargyri dichloridi 1:500—5000 ml.

D. S. Для дезинфекции.

Иногда используется способ выражения концентрации раствора *отношением растворенного вещества к растворителю* (например, 1 + 2; 1 + 9). При этом 1 весовая часть растворяемого вещества растворяется в 2 частях по массе или соответственно в 9 частях по

массе растворителя, т. е. в первом случае получается 33,3%-ный раствор, во втором — 10%-ный раствор. Наиболее часто для выписывания растворов используют первый способ, т. е. обозначение концентрации раствора в процентах. При этом важно различать процент по массе, процент по объему и процент по массообъему. Процент по массе обозначает 1 часть (по массе) растворенного вещества в 100 частях (по массе) раствора, процент по объему — соответственно 1 часть по объему (например, 1 мл) вещества в 100 частях по объему (мл) раствора. Процент по массообъему соответствует 1 части по массе (гр) растворенного вещества в 100 частях по объему (мл) раствора. Связь процентов по массе и по объему можно выразить соотношением:

$$A = B \times \rho_1 / \rho_2,$$

где A — концентрация в процентах по массе;

B — концентрация в процентах по объему;

ρ_1 — плотность исходной жидкости;

ρ_2 — плотность получаемого раствора.

Проценты по массе и проценты по массообъему связаны другим отношением:

$$A = C \times 1 / \rho_3,$$

где A — концентрация раствора в процентах по массе;

C — концентрация раствора в процентах по массообъему;

ρ_3 — плотность раствора.

Переход от процентов по объему к процентам по массообъему можно осуществить с помощью следующей формулы:

$$B = C \times 1 / \rho_1,$$

где B — концентрация раствора в процентах по объему;

C — концентрация раствора в процентах по массообъему;

ρ_1 — плотность исходной жидкости.

Если концентрация прописанного в рецепте раствора указана в процентах, то следует подразумевать проценты по массообъему. При определении спирта под его процентным содержанием понимают процент по объему. Официальные растворы, т. е. произведенные в промышленных условиях, могут продаваться с этикеткой без указания на ней концентрации раствора, так как всем

(работающим в медицине) людям известно, что, к примеру, в изотоническом растворе натрия хлорида содержится 1,8 г натрия хлорида на 200 г воды (т. е. раствор 0,9% концентрации).

Растворы, применяемые в фармацевтической практике, готовят различными способами — по массе, объему и массообъемным способом. Наиболее распространен последний способ, при котором растворяемое вещество берут по массе, а растворитель добавляют до получения требуемого объема раствора. Объемный способ используется для изготовления растворов этанола различной крепости. По массе обычно готовят растворы на вязких растворителях, таких как глицерин, масла растительные (при этом растворяемое вещество и растворитель берут в количествах по массе). Процесс изготовления растворов включает несколько стадий: проверку доз веществ списков А и Б, расчет количества растворителя, растворение, фильтрование, упаковку, укупорку, контроль качества готового препарата.

Проверка доз веществ списков А и Б

Проверка доз веществ списков А и Б (ядовитых и сильнодействующих) проводится при изготовлении всех жидких лекарственных форм и имеет некоторые особенности. Это связано с тем, что, в отличие от порошков, в рецепте доза лекарственного вещества не указывается, а только отмечается способ применения и число приемов.

Пример

Rp.: Solutionis Amidopyrini 3% — 200 ml

D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

В приведенном примере проверяют дозу амидопирина, который включен в список Б. Высшая разовая доза его равна 0,5 г, высшая суточная доза — 2,0 г. Как видно из прописи, объем раствора амидопирина равен 200 мл. Вычисляем число приемов которое составляет: $200 : 15 \text{ мл (объем столовой ложки)} = 13$, количество амидопирина на 1 прием: $6,0 / 13 = 0,46$ (доза не превышена) и в сутки: $0,46 \times 3 = 1,38$ (доза также не превышена).

Расчет количества растворителя

Расчет количества растворителя проводится с учетом процентного содержания входящего в состав раствора лекарственного вещества. При этом, если раствор готовят в концентрации до 4%, то растворителя берут по объему столько, сколько прописан раствора в рецепте, так как при растворении небольшое количество

лекарственного вещества существенно не изменяет общий объем препарата и им можно пренебречь. В этом случае общий объем раствора увеличивается незначительно и, как правило, не превышает норм допустимых отклонений. При определении общего объема раствора количество сухих препаратов в расчет не принимается.

Пример

Rp.: Natrii bromidi

Analginii aa 3,0

Aquae destillatae 200 ml

M. D. S. Микстура.

Объем раствора в данной прописи составляет 200 мл. Для его изготовления во флакон для отпуска отмеривают 15 мл 20%-ного раствора натрия бромида (концентрированный раствор 1:5). В подставку отвешивают 3 г анальгина, концентрированный раствор которого отсутствует, растворяют его в 185 мл воды и добавляют в отпускной флакон. Прибавление 3 г анальгина увеличило объем микстуры на 2 мл, что находится в пределах допустимых отклонений.

При изготовлении растворов, содержащих 4% и более сухих веществ, можно использовать концентрированные растворы этих препаратов. При их отсутствии раствор готовят в мерной посуде или рассчитывают количество растворителя с помощью так называемого коэффициента увеличения объема (КУО, мл/г), который показывает прирост объема раствора в миллилитрах при растворении 1,0 г вещества (табл. 7).

Таблица 7

**Коэффициенты увеличения объема водных
и неводных растворов**

Действующее вещество	Растворитель	КУО, мл/г
Висмута субнитрат	Вода дистиллированная	0,18
Глина белая	Вода дистиллированная	0,39
Кальция глицерофосфат	Вода дистиллированная	0,46
Кальция карбонат	Вода дистиллированная	0,38
Крахмал	Вода дистиллированная	0,67
Магния окись	Вода дистиллированная	0,34
Метацил	Спирт этиловый 30%-ный	0,69
Норсульфазол	Вода дистиллированная	0,65
—	Спирт этиловый 70, 90, 96%-ный	0,64
Осарсол	Вода дистиллированная	0,59

Действующее вещество	Растворитель	КУО, мл/г
Сера	Спирт этиловый 70, 90, 96°-ный	0,48
Сульфадимезин	Вода дистиллированная	0,68
Стрептоцид	Вода дистиллированная	0,69
—	Спирт этиловый 70, 90, 96°-ный	0,66
Сульгин	Вода дистиллированная	0,65
Тальк	Вода дистиллированная	0,34
Уросульфам	Вода дистиллированная	0,66
Фталазол	Вода дистиллированная	0,65
Цинка окись	Вода дистиллированная	0,21
Этазол	Вода дистиллированная	0,65
Анестезин	Масло касторовое	0,92
Антипирин (суспензия)	Масло оливковое	0,80
Бензилпенициллина натриевая соль	Вода дистиллированная	0,68
Дерматол (суспензия)	Спирт этиловый 96°-ный	0,39
—	Спирт этиловый 50°-ный	0,35
Камфора	Масло оливковое	1,04
Кислота ацетилсалициловая	Спирт этиловый 90°-ный	0,72
Ментол	Масло оливковое	1,11
Метилурацил (суспензия)	Масло оливковое	0,69
Натрия нуклеинат	Вода дистиллированная	0,55
Рутин (суспензия)	Масло оливковое	0,66
Стрептоцид (суспензия)	Масло оливковое	0,66
Сульфадимезин (суспензия)	Спирт этиловый 96°-ный	0,72
	Спирт этиловый 50°-ный	0,79
Фенол	Масло оливковое	0,91
Хинина гидрохлорид	Вода дистиллированная	0,81
Хлоралгидрат	Масло оливковое	0,59
Эритромицин (суспензия)	Масло оливковое	0,87

Не допускается прибавления сухих препаратов в количестве 4° и более непосредственно в отмеренную жидкость, так как при

этом изменение объема раствора превысит допустимые нормы отклонений.

Пример

Rp.: Natrii bromidi

Kalii iodidi aa 6,0

Glucosi 60,0

Tincturae Convallariae majalis 5,0

Aquae destillatae 200 ml

M. D. S. Внутрь.

Объем данного препарата, подсчитанный как сумма жидких ингредиентов, составляет 205 мл. Его готовят с использованием концентрированных растворов. Для этого в отпускной флакон отмеривают 20 мл воды, 120 мл 50%-ного раствора глюкозы, 30 мл 20%-ного раствора натрия бромиды и 30 мл 20%-ного раствора калия йодида. В последнюю очередь прибавляют 5 мл настойки ландыша. Если в аптеке отсутствует концентрированный раствор глюкозы, то лекарство по этой прописи готовят в мерной посуде (колбе) вместимостью 200 мл. В колбу сначала отмеривают примерно 120—130 мл воды и в ней растворяют 60 г глюкозы, а затем добавляют 30 мл 20%-ного раствора натрия бромиды и 30 мл 20%-ного раствора калия йодида.

Полученный раствор доводят водой до отметки и процеживают во флакон для отпуска, куда в последнюю очередь прибавляют 5 мл настойки ландыша.

При отсутствии мерной посуды и концентрированного раствора глюкозы микстуру готовят массообъемным методом, рассчитывая необходимое количество воды для растворения 60 г глюкозы исходя из коэффициента увеличения объема (в соответствии с табличными данными для глюкозы он равен 0,64). Таким образом, 60 г глюкозы при растворении займут объем, равный 38,4 мл ($60 \times 0,64$).

Следовательно, количество воды дистиллированной, необходимое для приготовления 200 мл микстуры, составит: $200 - (38,4 + 30 + 30) = 101,6$ (мл).

Для изготовления раствора таким способом в подставку отмеривают 101,6 мл воды, растворяют в ней 60 г глюкозы, процеживают полученный раствор в отпускной флакон, в который отмеривают 30 мл 20%-ного раствора натрия бромиды, 30 мл 20%-ного раствора калия йодида и в последнюю очередь — 5 мл настойки ландыша.

Пример

Rp.: Solutionis Magnesii sulfatis ex 20,0—200 ml

D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

При изготовлении раствора по данной прописи расчет количества воды проводят, используя коэффициент увеличения объема, равный 0,50. Таким образом, количество воды составляет: $200 - (20 \times 0,5) = 190$ (мл).

Растворение

Современная отрасль фармацевтических наук, предметом исследования которой являются обширная область взаимоотношений между физико-химическими свойствами лекарственных веществ самих лекарственных форм, технология их приготовления и терапевтическое действие (эффективность), которое они оказывают, называется биотрансформацией.

Растворение (перемешивание жидкостей, а также жидкостей и твердых тел) — основная стадия изготовления растворов, применяемых наружно, внутрь и в виде инъекций, — является довольно частой операцией при изготовлении лекарств. Наиболее важным из всех физико-химических свойств веществ является их способность растворяться в воде или других растворителях, т. е. растворимость. Растворимость количественно определяется концентрацией насыщенного раствора при данных условиях. Она может быть выражена теми же способами, что и концентрация (в процентах растворенного вещества или в молях на литр раствора), однако наиболее часто растворимость выражают числом граммов данного вещества, растворяющихся в 100 мл растворителя при определенной температуре. Показатели растворимости в разных растворителях приведены в частных статьях. В отдельных случаях приводятся конкретные соотношения веществ и растворителя (табл. 8).

Огромную роль при перемешивании жидкостей и приготовлении растворов играет природа растворяемого вещества и растворителя. Одно и то же вещество в разной степени растворимо в различных растворителях, и наоборот — различные вещества смешиваются с одним и тем же растворителем по-разному. С практической стороны существенно важным руководящим правилом, позволяющим до известной степени разобраться в общих закономерностях растворимости, является давний принцип — «подобное растворяется в подобном» установленный еще алхимиками.

Показатели растворимости веществ

Растворимость	Количество растворителя, которое требуется для растворения 1,0 г вещества, мл
Очень легкорастворимо	До 1
Легкорастворимо	От 1 до 10
Растворимо	От 10 до 30
Умеренно растворимо	От 30 до 100
Малорастворимо	От 100 до 1000
Очень малорастворимо	От 1000 до 10 000
Практически нерастворимо	От 10 000

В настоящее время сущность этого правила растворимости и смешивания жидкостей заключается в том, что растворимость рассматривается как следствие сходства в строении молекул растворяемого вещества и растворителя. Это структурное сходство, во-первых, обуславливает возможность самопроизвольного перемешивания друг с другом молекул, близких по строению и свойствам, во-вторых, определяет сходство в природе межмолекулярных сил в растворе. Вышеуказанное правило растворимости сводится к тому, что растворители, состоящие из неполярных или малополярных молекул (петролейный эфир, бензин, жидкий парафин, триглицериды жирных кислот и т. д.) хорошо смешиваются с неполярными или малополярными соединениями. Вещества, построенные из молекул большой полярности, смешиваются (растворяются) в таких растворителях хуже. Наконец, соединения, обладающие максимальной полярностью (например, построенные по ионному типу) вообще не смешиваются с такими растворителями. Наоборот, растворители с резко выраженной полярностью молекул (например, H_2O — вода) хорошо смешиваются с полярными, ионными соединениями и плохо растворяют неполярные вещества. Простейшее перемешивание жидкостей имеет место в тех случаях, когда между молекулами растворяемого вещества и растворителя не происходит никаких химических взаимодействий, когда исходные вещества мало отличаются друг от друга по свойствам, а их молекулы близки по размерам и структуре. В подобных случаях условия, в которых находятся молекулы чистого вещества, мало отличаются от условий, в которых они находятся в растворах. При наличии примерно одинаковых размеров молекул они проникают из одного слоя в другой

с одинаковой скоростью, а свойства их при смешивании друг с другом не изменяются. В указанных случаях смешивание жидкостей обуславливается диффузией одного вещества в другое. Образование смеси (раствора) не сопровождается заметными тепловыми эффектами и изменениями объема, так как не происходит большой затраты энергии.

Однако гораздо чаще растворяемое вещество и растворитель существенно отличаются друг от друга, а молекулы растворимого вещества попадают в иные условия, чем в чистом исходном веществе. Различия в химической структуре исходных компонентов смеси (раствора) обычно приводят к различным межмолекулярным взаимодействиям между ними, таким как реакция между диполями, образование водородных связей, диссоциация на ионы, распад ассоциатов и др. Как известно, полярные соединения являются сочетанием противоположно заряженных ионов и обладают поэтому пространственно несовпадающими электрическими полюсами молекулами (ионами), т. е. возникает дипольный момент, а значит, электростатическое взаимодействие между разноименными полюсами различных молекул, это, в свою очередь, приводит к растворению полярных веществ друг в друге.

Типичные неполярные соединения, (например, предельные углеводороды) характеризуются прочными внутримолекулярными ковалентными связями между атомами углерода, а также углерода и водорода. Внутри молекулы неполярных соединений нет электростатического взаимодействия, что приводит к отсутствию возможности электростатического взаимодействия этих молекул с молекулами полярного растворителя (например, H_2O — воды), т. е. неполярное вещество не может быть растворено в полярном растворителе. При смешивании неполярных соединений с неполярным веществом, подвижные молекулы этих веществ, беспорядочно двигаясь, постепенно занимают положение, обеспечивающее синхронизацию «бегущих диполей» всех молекул, возникающие при этом дисперсные силы обуславливают растворение (полное смешивание) одного вещества другим.

Введение в неполярную молекулу (посредством химических реакций) полярных групп ($-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CO_2OH$, $-NO_2$ и т. п.) приводит к появлению выраженного электрического заряда того или иного знака. Наличие последнего порождает взаимодействие полярной группы с молекулами полярных растворителей.

Если соединение семиполярно (частично полярное), то процесс смешивания зависит от соотношения между полярной и не-

полярной частями молекулы. Большой неполярный радикал (углеводородный) при малом количестве полярных групп приводит к преобладанию растворимости в неполярных растворителях, малый углеводородный радикал или значительное количество полярных групп, или их высокая активность обуславливают соответственно высокую растворимость в полярных растворителях. Негативным фактором, препятствующим смешиванию, являются электромагнитные силы сцепления, действующие внутри ассоциантов молекул жидкости. Если молекулы смешиваемых веществ притягиваются друг к другу сильнее, чем к молекулам другого вещества, то смешивания (растворения) не происходит. Растворимость, как было доказано многочисленными лабораторными опытами, сильно зависит от температурных условий. В подавляющем большинстве случаев повышение температуры существенно увеличивает растворимость. Однако из каждого правила бывают исключения. Например, гидроокись кальция, кальция глицерофосфат, паральдегид при повышении температуры уменьшают (и существенно) свою растворимость. Растворимость в воде 10-водного натрия сульфата увеличивается при повышении температуры до 34°C, при дальнейшем повышении температуры падает.

При растворении различных лекарственных препаратов, как уже говорилось, необходимым условием является приведение в соприкосновение растворяемого вещества и растворителя. В аптечной практике чаще всего жидкости смешивают в стеклянной посуде. Тонкостенные сосуды (колбы, химические стаканы и т. п.) используются очень редко. Для практической работы, как правило, используются толстостенные широкогорлые емкости, по традиции эти емкости называются цилиндрами.

Жидкие лекарственные средства согласно инструкциям Государственной фармакопеи приготавливают в аптеках весообъемным методом и отпускают по объему в миллилитрах. Порядок смешивания жидких ингредиентов лекарственного препарата состоит в том, что сначала в цилиндр отмеривают требуемое количество воды (в большинстве случаев именно вода является растворителем), в которой растворяют отмеренный медикамент. Ядовитые и сильнодействующие вещества после проверки доз добавляют в рассчитанное количество воды в первую очередь. Общий объем жидких лекарственных препаратов определяется суммированием объемов жидких ингредиентов. При растворении друг в друге жидкостей, не очень существенно отличающихся по количеству, вначале берут препарат, назначаемый в меньшем ко-

личестве. Жидкости, назначенные в небольших количествах (1—5 мл), а также сильнолетучие и пахучие жидкости и концентрированные кислоты всегда необходимо отмеривать в отдельном небольшом сосуде и прибавлять к заранее отмеренному растворителю. Концентрированные кислоты, особенно серную кислоту прибавляют к растворителю понемногу (тонкой струйкой) при постоянном размешивании. Настойки, жидкие экстракты, сиропы, спиртовые растворы добавляют к воде в последнюю очередь. Вязкие густые препараты (ихтиол) отмеривают сначала в фарфоровую или эмалированную чашку и растворяют с помощью пестика, постепенно прибавляя растворитель. Для ускорения растворения, как уже говорилось, применяют перемешивание раствора, температурные воздействия.

Полезность перемешивания обусловлена тем, что частицы растворяемого вещества (не всегда) оказываются более тяжелыми, чем молекулы чистого растворителя, поэтому растворяемое вещество опускается на дно.

Дальнейшее растворение происходит самостоятельно за счет диффузного движения молекул, электростатических сил и иного, но происходит очень медленно. Перемешивание ускоряет этот процесс. Для ускорения растворения часто прибегают к нагреванию. Нагревание осуществляется иногда применением предварительно подогретого растворителя, иногда применением непосредственного нагревания компонентов растворов на водяной бане, электрической бане, на огне (крайне редко).

Применение этого приема основано на значительном уменьшении вязкости жидкости, а также увеличении скорости теплового движения частиц (диффузии), происходящих при нагревании. Кроме того, при нагревании уменьшается величина диэлектрической силы растворителей и величина энергии процесса смешивания. С указанными обстоятельствами связан факт уменьшения растворимости при нагревании ряда веществ. При нагревании водных растворов резко усиливаются процессы гидролиза. Во избежание необратимого глубокого разрушения смеси, связанного с образованием нерастворимых осадков, при смешивании легкогидролизующихся препаратов не следует применять нагретые растворители.

В большинстве случаев приготовленные растворы чистыми не являются в результате того, что вещества, из которых получают тот или иной раствор, имеют примеси. Эти примеси удаляют путем процеживания или фильтрования. Более подробно это будет

описано в соответствующей главе.

Наряду с приготовлением растворов из чистых лекарственных веществ и растворителей в аптечной практике получило широкое применение употребление различных концентрированных растворов. Концентрированные растворы обычно приготавливаются заранее и играют роль полуфабрикатов (заготовок). В случае необходимости эти заготовки разбавляют (смешивают) с соответствующим количеством растворителя и превращают в обычные лекарственные препараты. При использовании концентрированных растворов резко сокращаются кропотливые операции взвешивания ингредиентов, расход вспомогательной посуды, фильтров, увеличивается точность дозировки и сокращается возможность ошибок. Концентрированный раствор может быть использован в качестве заготовки, если обладает достаточной устойчивостью при хранении. Кроме того, заготовки должны в обязательном порядке храниться в определенных, установленных опытным путем условиях, исключающих порчу ингредиентов. Каждый концентрированный раствор имеет определенный срок годности, который должен строго соблюдаться. Например, 10%-ный раствор кальция хлорида в обычных условиях (комнатная температура, нормальное атмосферное давление) в аптеке может храниться не более 5 суток, 10%-ный раствор магния сульфата — не более 15. Сроки хранения концентрированных растворов установлены специальной Инструкцией «По приготовлению жидких лекарственных средств весообъемным методом» Министерства здравоохранения и социального развития РФ. Все концентрированные растворы после приготовления подлежат обязательной проверке — качественной и количественной (на точность концентрации). Концентрированные растворы должны быть приготовлены в условиях строгой стерильности. Это необходимо для исключения загрязнения растворов различной микрофлорой. Необходимо иметь в виду, что появление мути, каких-либо хлопьев, осадка делает такой раствор непригодным для применения. Правильное приготовление растворов зависит от умения быстро и безошибочно рассчитать необходимое количество концентрата и растворителя для приготовления требуемого лекарственного средства. На практике очень часто приходится определять необходимое количество заготовки (концентрированного раствора) по его концентрации (v^o) для приготовления исходного раствора (лекарственного средства) определенной концентрации (v^o). Иными словами, сколько нужно взять $A\%$ -ного концентрированного раст-

вора для получения V мл разведенного раствора с концентрацией B °-ного? Разумеется, $A > B$. Если необходимое количество заготовки X мл, то соответственно понятию процента как 1 100 части количество растворенного вещества в концентрированном растворе должно быть равно:

$$A \times (X / 100), \text{ а в получении } B \times (V / 100).$$

Обе величины должны быть равными:

$$A \times (X / 100) = B \times (V / 100).$$

После решения уравнения имеем:

$$X = V \times (B / A) \text{ (мл)}.$$

Отсюда легко определить необходимое количество растворителя (Y):

$$Y = V - X \text{ (мл)}.$$

Иногда имеется необходимость приготовления раствора заданной концентрации из двух заготовок. Например, имеется два раствора с концентрациями $A\%$ и $C\%$. В каком соотношении должны быть смешаны эти растворы, чтобы получилось V мл раствора с концентрацией $B\%$? Понятно, что $A > B > C$. Предположим, что для определения количества $B\%$ раствора необходимо взять X мл $A\%$ -ного раствора. Для этого необходимо $(V - X)$ мл $C\%$ -ного раствора:

$$A \times X + C (V - X) = B \times V.$$

Отсюда:

$$X = V \times ((B - C) / (A - C)) \text{ (мл)}.$$

Весьма удобным для разведения концентрированных растворов является так называемое правило смешения. Предположим, что из двух растворов с концентрациями $A\%$ и $C\%$ нужно приготовить $B\%$ -ный раствор (условие прежнее $A > B > C$). В каком соотношении нужно смешать исходные растворы? Обозначим искомые количества X ($A\%$ -ный раствор) и Y ($C\%$ -ный раствор).

Очевидно, что количество приготавливаемого В%-ного раствора должно равняться $(X + Y)$, тогда:

$$AX + CY = B(X + Y) \text{ и } X/Y = (B - C)/(A - B).$$

Приравнивая соответственные члены отношений, получаем:

$$X = B - C \text{ и } Y = A - B.$$

Теперь напишем условия нашего задания и найденный результат следующим образом:

$$\begin{array}{ccc} A & & (B - C) \\ & \searrow & / \\ & B & \\ & / & \searrow \\ C & & (A - B) \end{array}$$

Запомним, что один из ответов нашего задания, относящийся к А%-ному раствору, получается вычитанием заданных концентраций (меньшей из большей) по диагонали снизу вверх направо $(B - C)$, а второй, относящийся к С%-ному раствору, таким же путем, но по направлению сверху вниз направо $(A - B)$. Нужно твердо запомнить что получаемые ответы записываются против соответствующих растворов. Например, в каких соотношениях нужно смешать 30 и 15%-ные растворы, чтобы получить 20%-ный раствор? Записываем по схеме:

$$\begin{array}{ccc} 30 & & 5 \\ & \searrow & / \\ & 20 & \\ & / & \searrow \\ 15 & & 10 \end{array}$$

Следовательно, нужно смешать 5 частей 30%-ного раствора и 10 частей 15%-ного раствора.

В результате получится 15 частей 20%-ного раствора. Еще один пример. В каких соотношениях нужно смешать воду (принимая ее за 0%-ный раствор) и 25%-ный раствор, чтобы получить 6%-ный раствор?

Записываем:

$$\begin{array}{ccc} 25 & & 6 \\ & \searrow & / \\ & 5 & \\ & / & \searrow \\ 0 & & 19 \end{array}$$

Следовательно, нужно смешать 6 частей 25%-ного раствора и 19 частей H_2O (воды). В итоге будет получено 25 частей 60%-ного раствора.

Кроме смешивания исходного вещества с водой, в технологии лекарств широко используются спиртовой, глицериновый, масляный, силиконовые растворы. Они обычно применяются в качестве лекарств для наружного употребления. С технологической точки зрения неводные растворители разделяют на две группы — летучие и нелетучие. Летучие растворители — спирт этиловый, хлороформ, эфир, бензин, скипидар. Нелетучие растворители — жирные масла, жидкий парафин, глицерин.

При смешивании с летучими жидкостями следует предусматривать возможность значительных потерь растворителя. Во избежание ошибок при приготовлении нежелательно нагревание, фильтрование, процеживание. Спиртовые, эфирные, бензиновые, хлороформные и скипидарные растворы приготавливают в хорошо закупоривающихся склянках, хранить их долго нельзя. Слянка или какая-либо другая тара, предназначенная для помещения неводного раствора, должна быть сухой, так как вода плохо смешивается с органическими растворителями (кроме спирта и глицерина), изменяет их растворяющую способность и часто ускоряет порчу растворителей (эфира, хлороформа). При приготовлении неводных растворов в сосуд помещают сначала растворяемое вещество, а затем растворитель. Если необходимо приготовить спиртовой раствор, то при отсутствии в рецепте точных указаний на концентрацию растворителя применяют всегда спирт этиловый 90%-ный (объемный процент).

Приготавливая растворы на нелетучих растворителях, следует учитывать ряд важных обстоятельств. Глицерин, жидкий парафин и жирные масла обладают значительной вязкостью. Перемешивание в этих средах происходит медленно. При смешивании жидкостей с нелетучими растворителями рекомендуется подогреть жидкость. Значительная вязкость растворов с перечисленными растворителями влечет за собой большие потери жидкости при различных переливаниях и процеживаниях, поэтому растворы готовят непосредственно в отпускных сосудах. Растворы на жидком парафине и жирных маслах должны приготавливаться только в сухой посуде, так как эти растворители не смешиваются даже с небольшим количеством воды. Рассмотрим процесс смешивания высокомолекулярных соединений. Высокомолекулярные вещества обладают большим молекулярным весом (не ниже 10 000—15 000)

и весьма крупными размерами молекул. К числу высокомолекулярных соединений принадлежат белки, ферменты, целлюлоза и ее эфиры, крахмал, декстрины, пектины, камед, растительные слизи, естественные смолы, углеводы и т. д. Как правило, высокомолекулярные вещества являются аморфными, т. е. с точки зрения фазового состояния — жидкими веществами, а с точки зрения физических свойств — вязкотекучими. Как и другие истинные растворы, растворы высокомолекулярных соединений являются гомогенными (1-фазными) молекулярно- или ионно-дисперсными системами. Элементарными структурными единицами в этих системах являются гигантские молекулы — макромолекулы высокомолекулярных соединений или их ионы. Огромный размер молекулы является причиной своеобразия в свойствах и поведении полученных в результате смешивания соединений. Растворы высокомолекулярных соединений обладают аномально высоким осмотическим давлением, отличаются высокой вязкостью, зависимостью некоторых свойств раствора от времени его образования. Многие высокомолекулярные вещества обладают большой активностью взаимодействия с дисперсионной средой, приводящей к возможности существования растворов с очень высокими концентрациями растворенного вещества. Набухание — самопроизвольный процесс, характеризующийся постепенным поглощением больших количеств растворителя и одновременным значительным увеличением (до 10—15-кратного) объема набухающего вещества. По современным взглядам процесс набухания — первая стадия растворения (смешивания с растворителем) высокомолекулярных соединений. Нити макромолекул, находящиеся в составе растворяемого вещества, расположены хаотично, не прилегают друг к другу вплотную. Растворитель проникает в промежутки между макромолекулами и заполняет их. Этот процесс протекает достаточно быстро и сопровождается выделением тепла. В результате проникновения растворителя между нитями макромолекул, связи между ними теряются, т. е. освобождаются свободные радикалы, готовые принять новую порцию растворителя. Кроме того, освобожденные цепи макромолекул получают возможность к тепловому движению. Частым случаем начальной стадии набухания высокомолекулярных соединений является гидратация полярных групп этих соединений, опытным путем было установлено, что группа —ОН может принять 3 молекулы H_2O ; —COOH — 4 молекулы; —CO — 2 молекулы; —NH — 2 молекулы; —NH₂ — 3 молекулы; —CONH (в белке) — 1 молекулу.

Далее в процесс набухания включаются осмотические процессы, приводящие к дальнейшему наполнению высокомолекулярного вещества растворителем. Последний не только заполняет все промежутки между макромолекулами, но и раздвигает их звенья и цепи. Сами макромолекулы вследствие значительной длины и спутанности друг с другом проникают в растворитель вначале крайне незначительно. Обычно они лишь частично внедряются в растворитель своими освободившимися радикалами и сегментами, т. е. лишь частью цепей. Далее происходит постепенное раздвигание и распутывание нитей макромолекул под действием теплового движения, они отделяются друг от друга и начинают (очень медленно) диффундировать в растворитель. Таким образом, набухание превращается в растворение. Этот процесс происходит без заметного теплового эффекта. Повышение температуры увеличивает скорость набухания, но несколько уменьшает его предельную степень. Повышение внешнего давления, перемешивание всегда увеличивают скорость набухания. Значительное воздействие на скорость набухания некоторых высокомолекулярных соединений (например, белков) оказывает «возраст» вещества. Свежие вещества обладают большей степенью и скоростью набухания. Большое значение имеет молекулярный вес вещества. Чем больше молекулярный вес, тем медленнее происходит процесс набухания и растворения (смешивания). С уменьшением молекулярного веса растворение высокомолекулярных веществ становится более сходным с растворением низкомолекулярных соединений. Высокомолекулярные вещества, обладающие сферическими молекулами (гликоген, гемоглобин), растворяются быстро (не отмечается постепенного набухания), так как силы сцепления у сферических молекул значительно меньше, чем силы сцепления в цепной молекуле.

В ряде случаев при наличии прочных «сшивающих» связей (у белков) полного растворения вообще не бывает, набухание является ограниченным и приводит к образованию студенистой массы упругого студня.

Это и есть насыщенный раствор плохо растворимого высокомолекулярного соединения. При повышении температуры упругие студни разжижаются и неограниченно смешиваются с растворителем.

Вообще, вязкость растворов высокомолекулярных соединений варьируется в широких пределах, она зависит от концентрации, температуры, наличия примесей, а также внешних механических

воздействий (взбалтывания, перемешивания). Чем же объясняется вязкость? Дело в том, что длинные нитевидные молекулы, связанные с растворителем и перепутанные друг с другом, образуют густую сетку, которая и является причиной аномально высокой вязкости растворов. Повышение температуры увеличивает тепловое движение молекул, уменьшает степень связи их между собой и молекулами растворителя, таким образом, происходит уменьшение вязкости. Механические воздействия приводят к обратимому явлению — тиксотропизму-разрушению структурных образований, а значит, порой к значительному уменьшению вязкости. Прибавление к растворам высокомолекулярных соединений других жидкостей (ингредиентов), растворимых в том же растворителе, может привести к выпадению его в осадок. Этот процесс называется высаливанием. Чтобы избежать образования осадка, существуют строгие правила смешивания веществ — высокомолекулярных соединений, высаливающих веществ и растворителя. При приготовлении таких сложных растворов необходимо делить растворитель на 2 части, одну использовать для смешивания с высокомолекулярными соединениями, другую — для веществ с высаливающим действием (например, спирт, ацетон). Оба полученных раствора затем смешивают друг с другом. Если концентрация высаливающих ингредиентов не очень высока, можно сначала растворить высокомолекулярное соединение (обязательно в первую очередь) в чистом растворителе, а затем добавить в полученный раствор другие ингредиенты (добавление необходимо проводить очень медленно, помешивая раствор). При обратном порядке работы, а также при растворении высокомолекулярного вещества в растворе высаливающих соединений растворение невозможно. В самом простом случае для того, чтобы приготовить раствор какого-либо вещества, достаточно оставить это вещество на некоторое время в контакте с растворителем. Внешние факторы — нагревание, охлаждение, механическое перемешивание могут ускорить или замедлить этот процесс. Однако при этом большинство твердых веществ, а также все газы растворяются (перемешиваются) лишь до известного предела. Например, если в 100 мл воды, имеющей температуру 20°C, добавить более 36 г натрия хлорида, то он полностью не растворится даже при интенсивном встряхивании.

Такой раствор, в котором взятое вещество больше не растворяется, называется насыщенным раствором при данной температуре.

Любой раствор состоит из растворенного вещества и растворителя, т. е. среды, в которой это вещество равномерно распределено в виде молекул или еще более мелких частиц — ионов. Но не всегда легко определить, какое из веществ является растворителем, а какое — растворенным веществом. Как правило, растворителем считают тот компонент, который в чистом виде существует в том же агрегатном состоянии, что и полученный раствор. Например, в случае водного раствора натрия хлорида растворителем является вода. В том случае, если оба компонента до растворения находились в одинаковом агрегатном состоянии (например, вода и спирт), то растворителем обычно считается компонент, взятый в большем количестве.

Процесс растворения твердого вещества в жидкости протекает следующим образом. Известно, что молекулы всякого вещества находятся в постоянном движении. Если поместить твердое тело в соответствующий растворитель, от его поверхности постепенно отрываются отдельные молекулы, которые благодаря диффузии равномерно распределяются по всему объему жидкости. Причем отделение молекул от поверхности твердого вещества вызывается двумя причинами: с одной стороны, их собственным движением, а с другой — притяжением со стороны молекул растворителя. В растворах (как и в газах, но только гораздо медленнее) протекают процессы диффузии, благодаря которым создается и поддерживается одинаковая во всем объеме концентрация растворенного вещества. Разрушение кристаллической решетки и распределение ионов или молекул по всей массе растворителя, как правило, требуют затраты энергии (при этом происходит охлаждение раствора). В некоторых же случаях наблюдается обратный эффект (например, при растворении аммония хлорида происходит нагревание раствора). Таким образом, одновременно с разрушением кристаллической решетки твердого тела происходит взаимодействие между растворителем и растворяемым веществом, при котором выделяется больше тепла, чем его расходуется на разрушение кристаллической решетки.

В процессе растворения большинства веществ их молекулы прочно связываются с молекулами растворителя, образуя сольваты (гидраты, если растворителем является вода). Образование этих соединений обусловлено полярностью молекул растворяемого вещества, благодаря которой они притягивают полярные молекулы растворителя. В большинстве случаев гидраты являются достаточно неустойчивыми соединениями, разлагающимися уже

при выпаривании растворов. Но иногда молекулы воды очень прочно связаны с молекулами растворенного вещества, и при выделении последнего из раствора гидратная вода входит в состав его кристаллов. В качестве примеров можно привести такие вещества, как глюкоза, магния сульфат, меди сульфат, квасцы, кодеин и другие, которые являются кристаллогидратами, включающими в свой состав воду.

Однако наряду с процессом растворения происходит обратный процесс — *кристаллизация*. Его сущность заключается в том, что перешедшие в раствор молекулы, ударяясь о поверхность еще не растворившегося вещества, снова притягиваются к нему и вновь входят в состав его кристаллов, причем выделение молекул из раствора будет идти тем быстрее, чем больше концентрация раствора. При постоянном увеличении концентрации раствора по мере растворения вещества в определенный момент скорость растворения становится равной скорости кристаллизации, т. е. устанавливается состояние динамического равновесия, при котором в единицу времени растворяется столько же молекул, сколько и выделяется обратно из раствора. При этих условиях концентрация раствора перестает увеличиваться, т. е. раствор становится насыщенным. Другими словами, насыщенный раствор — это раствор, который при данной температуре остается в равновесии с избытком растворяемого вещества.

В случае, если количество растворяемого вещества меньше предела его растворимости при заданной температуре, оно растворится полностью с образованием ненасыщенного раствора. В таком растворе можно растворить дополнительное количество данного вещества, причем такое растворение будет возможно до тех пор, пока раствор не станет насыщенным.

Лекарственное вещество считают растворившимся, если в растворе при наблюдении в проходящем свете не обнаруживают его частиц. Для веществ, образующих при растворении мутные растворы, дано соответствующее указание в частной статье Государственной фармакопеи.

Кроме твердых веществ, в жидкостях также могут растворяться жидкости. Некоторые из них неограниченно растворимы друг в друге, т. е. смешиваются в любых пропорциях (например, спирт и вода); другие же взаимно растворяются лишь до определенного предела (например, эфир и вода).

При этом в последнем случае с повышением температуры взаимная растворимость жидкостей увеличивается до тех пор, пока

не будет достигнута температура, при которой обе жидкости смешиваются в любых пропорциях.

Растворимость газов в жидкостях выражают коэффициентом поглощения, который показывает, сколько объемов данного газа, приведенных к нормальным условиям, растворяется в одном объеме жидкости при данной температуре и парциальном давлении газа в 1 атм. В отличие от твердых тел и жидкостей растворимость газов с повышением температуры уменьшается. Например, в процессе кипячения можно удалить из воды почти весь растворенный в ней воздух. Этим пользуются для удаления из воды кислорода и углерода диоксида при изготовлении растворов веществ, изменяющихся при воздействии этих газов (например, эуфиллина и др.). Кроме того, растворимость газа в жидкостях зависит от давления. Эта зависимость выражается законом Генри, согласно которому растворимость газа в жидкости прямо пропорциональна его давлению на раствор при неизменной температуре. В некоторых случаях (при высоких давлениях, особенно для газов, химически взаимодействующих с растворителем) наблюдается отклонение от закона Генри.

Растворы газов в воде (водорода хлорида, аммиака, формальдегида и др.) как правило, поступают в аптеки в готовом виде. Их лишь разбавляют водой или другим растворителем до требуемой концентрации.

Наиболее часто при изготовлении растворов в аптеках твердые вещества растворяют в жидкостях. Если этот процесс протекает самопроизвольно, то для большинства растворяемых веществ он длится достаточно долго, и даже те лекарственные препараты, которые обладают довольно высокой растворимостью, растворяются медленно (меди сульфат, амидопирин, кислота борная). Для ускорения процесса растворения можно использовать нагревание или увеличение поверхности контакта растворяемого вещества и растворителя, что достигается предварительным измельчением растворяемого вещества, а также взбалтыванием раствора. Как правило, чем выше температура растворителя, тем больше растворимость твердого вещества, однако иногда при повышении температуры растворимость твердого вещества снижается (например, кальция глицерофосфата и цитрата, эфиров целлюлозы). Увеличение скорости растворения связано с тем, что при нагревании уменьшается прочность кристаллической решетки, увеличивается скорость диффузии, уменьшается вязкость растворителей. В данном случае сила диффузии действует положитель-

но, особенно в неполярных растворителях, где диффузионные силы имеют основное значение (при этом не происходит образования сольватов). Необходимо отметить, что с повышением температуры растворимость отдельных веществ в воде увеличивается резко (кислоты борной, фенацетина, хинина сульфата), а других — незначительно (аммония хлорида, натрия барбитала). Максимальная степень нагревания в значительной степени определяется свойствами растворяемых веществ: одни переносят без изменений нагревание в жидкости до 100°C, а другие разлагаются уже при слегка повышенной температуре (например, водные растворы некоторых антибиотиков, витаминов и т. д.). Нельзя забывать также, что повышение температуры может вызвать потери летучих веществ (ментола, камфоры и др.). Как уже упоминалось, растворимость твердого вещества повышается также по мере увеличения поверхности контакта между растворяемым веществом и растворителем. В большинстве случаев увеличение поверхности контакта достигается путем измельчения твердого вещества (например, кристаллы винно-каменной кислоты растворяются труднее, чем порошок). Помимо этого, для увеличения поверхности контакта твердого вещества с растворителем в аптечной практике часто пользуются приемом взбалтывания. Перемешивание облегчает доступ растворителя к веществу, способствует изменению концентрации раствора у его поверхности, создает благоприятные условия для растворения.

Итак, способность веществ растворяться в том или ином растворителе определяется в основном их химической природой. При выборе растворителя чаще всего руководствуются давно известным правилом: «Подобное растворяется в подобном» («*Simia similibus solventur*»). Это значит, что полярные вещества (натрия хлорид) лучше растворяются в полярных растворителях (воде), а неполярные вещества (парафин, скипидар, камфора, тимол) — в неполярных. Однако из этого правила бывают исключения. Особенно это относится к сложным органическим соединениям, которые содержат как полярные группы, так и неполярные. К ним относятся углеводы, кетоны, органические кислоты, спирты, амины и др. Их растворимость в различных растворителях в основном зависит от преобладания полярных или неполярных групп.

Полярность растворителя обычно характеризуется величиной его диэлектрической постоянной, которая показывает, во сколько раз по сравнению с вакуумом, где $\epsilon = 1$, данная среда ослабляет

силы взаимодействия между точечными электрическими зарядами. По величине диэлектрической постоянной растворителя можно расположить в один ряд соответственно увеличению их полярности (табл. 9).

Таблица 9

Диэлектрическая постоянная (ϵ) некоторых растворителей

Растворитель	Диэлектрическая постоянная
Вакуум	1,00
Гексан	1,80
Керосин	2,00
Диоксан	2,00
Парафин	2,00—2,20
Углерод четыреххлористый	2,24
Бензол	2,30
Тетрахлорэтилен	2,46
Сероуглерод	2,65
Масло оливковое	3,00
Эфир этиловый	4,30
Масло касторовое	4,60
Хлороформ	5,20
Спирт изоамиловый	5,70
Спирт изопропиловый	26,00
Этилацетат	27,80
Метанол	31,80
Этиленгликоль	41,20
Глицерин	56,20
Вода (температура 100°C)	55,10
Вода (температура 20 °C)	80,40
Вода (температура 10 °C)	34,30

Из таблицы видно, что вода по сравнению с другими растворителями обладает огромной полярностью. Этим и объясняются ее высокая ионизирующая способность и разрушение ею кристаллических решеток многих полярных соединений. Чаще всего в фармацевтической практике растворы готовят в стеклянной посуде. Тонкостенные сосуды (колбы, химические стаканы и т. п.) непрактичны и используются очень редко. Как правило, используются цилиндры и широкогорлые банки необходимой емкости (подставки). Они более прочны, удобны для быстрого помещения сыпучих препаратов, взвешивания жидкостей и взбалтывания

раствора, однако требуют осторожности при применении горячих растворителей и получении саморазогревающихся растворов.

В процессе изготовления растворов необходимо придерживаться *определенного порядка растворения лекарственных веществ*. Так, при растворении сначала отвешивают или отмеряют растворитель, а затем уже твердые ингредиенты. Это необходимо для того, чтобы исключить случайное добавление лишнего количества растворителя, которое приведет к потере части медикамента и уменьшению его концентрации. При этом также устраняется возможность прилипания медикамента к стенкам сосуда. Жидкие лекарственные препараты (настойки, жидкие экстракты, водные и спиртовые растворы, сиропы, ароматные воды и т. д.) добавляются к водному раствору в последнюю очередь. Добавление к раствору жидкостей производят в порядке возрастающего количества, т. е. вещество с меньшим количеством отвешивают или отмеривают первым, за исключением пахучих веществ, которые взвешивают отдельно и добавляют к готовому раствору в последнюю очередь. Жидкости, назначенные в небольших количествах (1—5 мл), а также сильно летучие, пахучие жидкие ингредиенты и концентрированные кислоты необходимо отмеривать в отдельном небольшом сосуде и прибавлять к заранее подготовленному растворителю. Крепкие кислоты, особенно серную кислоту, прибавляют к растворителю понемногу, тонкой струйкой и при постоянном размешивании. Кристаллические вещества перед растворением обычно растирают в порошок. Если в аптеке имеется готовый порошок, в растирании нет необходимости. В случае, если лекарственные вещества прописаны в значительных количествах, растворение ускоряют легким подогреванием или встряхиванием. Летучие жидкости (настойки, эфирные масла, ароматные воды и т. д.) прибавляют к раствору в последнюю очередь после его охлаждения. Густые, вязкие вещества (ихтиол, экстракты, глицерин и др.) взвешивают сначала в легкой фарфоровой или эмалированной чашке (но ни в коем случае не в ступке во избежание перегрузки весов) и растворяют путем размешивания пестиком в ступке с частью растворителя, а затем добавляют к остальной жидкости. При приготовлении растворов газообразных веществ (например, углекислого ангидрида, аммиака и т. п.) необходимо использовать по возможности охлажденные растворители. При изготовлении сложных жидких лекарств одним из показателей качества является достижение однообразного распределения лекарственных веществ в жидкой среде. Это связано прежде все-

го с необходимостью точного дозирования лекарственного препарата, отдельные порции которого должны содержать соответствующее количество терапевтически активных ингредиентов. Особенно важно это условие при аптечном способе изготовления лекарств, так как их дозировка осуществляется на дому больным с помощью ложки. В некоторых случаях необходимо активное вмешательство в процесс растворения (прежде всего с целью его ускорения). Для этого, как уже указывалось, применяют перемешивание раствора, растирание растворяемого вещества, температурные воздействия.

Фильтрация

Свежеприготовленные растворы, как правило, недостаточно чисты вследствие практически неизбежного загрязнения исходных препаратов нерастворимыми примесями, которые могут быть мелкодисперсными и обуславливать общую мутность раствора или же иметь вид хлопьев, волосков фильтровальных материалов, соринок и др. Для получения качественных растворов нерастворимые примеси удаляют процеживанием или фильтрацией через плотные (фильтровальную бумагу, асбест, стеклянные фильтры) или рыхлые (вату, ткани) материалы.

Процеживание (*colatio*) — это отделение более крупных взвешенных частиц.

Фильтрация (*filtracio*) заключается в освобождении жидкой фазы от всех взвешенных частиц, включая и мельчайшие. Процеживание проводится через крупнопористые фильтрующие материалы, а фильтрация — через мелкопористые. Скорость фильтрации зависит от давления, при котором идет процесс, величины пор фильтрующего материала, вязкости жидкости и некоторых других факторов. Так, при фильтрации вязких жидкостей скорость меньше, чем при фильтрации невязких за счет сопротивления фильтрующего материала. Процесс фильтрации в условиях аптеки можно проводить при нормальном или пониженном давлении, т. е. в вакууме (второй вариант используют в основном для очистки инъекционных и глазных растворов). В зависимости от свойств и количества фильтруемой жидкости применяются различные фильтровальные материалы, к которым предъявляют ряд требований: они должны обладать достаточной прочностью, обеспечивать эффективную задержку частиц при высокой прони-

цаемости, выдерживать термическую стерилизацию, давление или разряжение в процессе фильтрования, быть биологически индифферентными. Кроме того, материалы не должны выделять в раствор волокна или частицы или взаимодействовать с лекарственными веществами. Практически все фильтровальные материалы имеют недостатки: набухают, обладают недостаточной прочностью, адсорбируют некоторые вещества и ионы за счет диссоциации в водной среде, приобретая отрицательный заряд. Процесс фильтрования трудоемок, протекает относительно медленно. Растворы для внутреннего и наружного применения процеживают, глазные капли и инъекционные растворы фильтруют. Для процеживания жидкостей в качестве вспомогательных материалов наиболее часто применяют гигроскопичную вату, сложенную в несколько слоев марлю, реже — полотно, холст, шелк, капрон и другие ткани.

Для фильтрования растворов используют специальную фильтровальную бумагу или стеклянные фильтры. По механизму задержки частиц все фильтры делят на две группы — глубинные, или пластинчатые, и мембранные, или экранные.

Механизм действия *глубинных фильтров* заключается в том, что частицы в них обычно задерживаются в месте пересечения волокон фильтра, т. е. механически, или в результате адсорбции, на материале фильтра. К ним относятся хлопковолокнистые материалы (вата, марля), стекло в виде прессованного порошка или волокон, целлюлозно-асбестовые фильтры, материалы из полимерных волокон.

Мембранные фильтры — это своеобразные сита со средними размерами пор в узком диапазоне. Главным недостатком их является быстрая засоряемость. В большинстве случаев для фильтрования растворов используют комбинированные фильтры, которые состоят из ваты медицинской гигроскопической, бумаги фильтровальной лабораторной и марли бытовой хлопчатобумажной. Для того чтобы волокна, вымываемые из фильтровальной бумаги, не попали в готовый раствор, под бумажный фильтр в устье воронки подкладывают небольшой тампон медицинской гигроскопической ваты. Одним из необходимых условий получения качественного раствора является использование качественных фильтровальных материалов, которые должны полностью удовлетворять требованиям, приведенным в соответствующей нор-

мативно-технической документации. Вата должна быть обезжиренной, длинноволокнистой, не содержать кислых, щелочных и восстанавливающихся веществ. Наличие хлоридов, сульфатов, солей кальция допускается только в минимальном количестве. Этим требованиям наиболее полно отвечает медицинская вата сорта «глазная» (не ниже I сорта). Марля бытовая хлопчатобумажная также должна быть обезжиренной, не содержать примесей крахмала и других веществ. Главным преимуществом марлевых фильтров является то, что они обладают большой пропускной способностью и почти не дают механических загрязнений. Процеживание (фильтрование) проводится с помощью стеклянных воронок разного вида. Для процеживания через вату наиболее удобны воронки с шарообразным расширением для закладки ватного тампона. При этом ватный тампон необходимо предварительно промыть, возвращая жидкость каждый раз на фильтр, и только после отмыва всех мелких волокон жидкость процедить до конца. Для ускорения процесса фильтрации можно применять складчатые (слоеные) фильтры, которые помещают в воронки с углом 45° при вершине конической части. Чтобы предохранить фильтр от прорыва, в устье воронки вкладывают небольшой кусочек ваты. Однако основным фильтрующим материалом в условиях аптеки является бумага фильтровальная лабораторная, которая состоит из чистой клетчатки, не содержит темных или просвечивающихся пятен, примесей древесины, хлоридов и солей железа (марка Ф-ІМ).

Бумажные фильтры, так же как и вата, нуждаются в предварительной промывке для исключения загрязнения предназначенного для отпуска лекарства мелкими волосками, пристающими к стенкам склянки.

Первый этап фильтрования, или процеживания, целесообразно проводить в подсобной банке (так называемой подставке). И только после того как жидкость станет прозрачной, фильтровать ее непосредственно в отпускную тару. Вату или бумажный фильтр нельзя промывать водой, так как это приведет к разбавлению приготовленного препарата. В процессе фильтрации бумажный фильтр и ватный тампон смачиваются раствором, поэтому неизбежно происходит небольшая его потеря. Для уменьшения потерь фильтрующейся жидкости необходимо, чтобы количество ваты и размеры фильтра были минимальными. При процеживании и фильтровании жидкостей в количестве, превышающем 100 мл, потери их за счет фильтра укладываются в установленные нормы.

При фильтровании малого количества жидкостей (10—30 мл) применяют обычные гладкие фильтры и воронки с углом 60° , используя при этом особые методы фильтрования. Для растворов, разлагающихся при фильтровании через бумагу, которая содержит примеси железа (натрия салицилат, адреналина гидрохлорид), применяют только беззольные фильтры, изготовленные из очищенной фильтровальной бумаги марки Ф-ОМ. При использовании бумажных фильтров существуют определенные особенности. Так, при фильтровании через бумагу возможна адсорбция веществ из раствора. Это происходит в результате того, что поверхность бумаги при фильтровании водных растворов приобретает отрицательный заряд за счет диссоциации молекул целлюлозы. При этом катионы щелочных и щелочно-земельных металлов адсорбируются слабо, а катионы тяжелых металлов — сильнее, что отражается в ряду Кольтоффа (металлы располагаются в порядке убывания адсорбционной способности): Pb^{2+} , Hg^{2+} , Ca^{2+} , Ag^+ , Zn^{2+} . При фильтровании растворов алкалоидов, гликозидов, красящих веществ, таких как метиленовый синий, этакридин, бриллиантовый зеленый, а также пигментов (растительных сиропов), ферментов (пепсина) адсорбция выражена значительно. Растворы, содержащие окислители (калия перманганат, серебра нитрат и т. д.), восстанавливаются клетчаткой фильтровальной бумаги, а в щелочных же растворах происходит ее набухание. Для фильтрования растворов желатина, растительных масел и других подобных жидкостей применяют горячее фильтрование, при котором пользуются двустенными металлическими воронками, обогреваемыми горячей водой, или специальными воронками с электрообогревом.

Процесс фильтрования через бумагу имеет множество недостатков: малую производительность и высокую трудоемкость вследствие недостаточной скорости фильтрования и частого отслаивания волокон от фильтрующего материала. Поэтому в некоторых аптеках для фильтрования жидких лекарственных форм используют стеклянные фильтры — пористые стеклянные пластинки, полученные путем сплавления стеклянного порошка и помещенные в воронки конической или цилиндрической формы. Такие фильтры имеют ряд преимуществ: при их применении значительно снижается адсорбция растворенных веществ, уменьшается потеря фильтруемого раствора, они удобны для фильтрования растворов алкалоидов, красящих веществ, ферментов, окислителей, защищенных коллоидов. Однако есть и отрицательные

качества: стеклянные фильтры хрупки, неудобны, а при фильтровании очень концентрированных растворов быстро засоряются. Стеклянные фильтры выпускаются нескольких видов в зависимости от размеров пор: № 1 — 90—150 мкм (размер пор соответствует ватному тампону), № 2 — 40—90 мкм (размер пор соответствует рыхлой фильтровальной бумаге), № 3 — 20—40 мкм (размер пор соответствует плотной фильтровальной бумаге) и № 4 — 10—20 мкм (размер пор соответствует очень плотной фильтровальной бумаге). При фильтровании растворов для внутреннего и наружного применения (за исключением глазных капель), как правило, пользуются фильтрами № 1 и 2 (через них жидкость проходит самопроизвольно). При фильтровании глазных и инъекционных растворов используют фильтры № 3 и 4 (при этом необходимо создание вакуума). Перед фильтрованием необходима предварительная подготовка стеклянных фильтров, которые еще не были в употреблении. Их промывают теплой (температура 50—60°C) водой дистиллированной. Если в промывных водах содержится большое количество стеклянной пыли, фильтры обрабатывают концентрированной кислотой серной в течение 15—20 ч, а затем многократно промывают теплой дистиллированной водой до получения отрицательной реакции на сульфат-ионы в промывных водах. После употребления фильтры тщательно моют, при наличии значительного загрязнения их обрабатывают кислотой серной концентрированной с добавлением 1%-ного натрия нитрата или перхлората.

После фильтрования или процеживания контролируют чистоту растворов. Это осуществляют путем легкого встряхивания и просматривания укупоренного флакона с раствором в прямом и отраженном свете. В случае обнаружения взвешенных частиц растворы фильтруют повторно. Процесс фильтрования (процеживания) проводят обычно одновременно с перенесением раствора из подставки в отпускную склянку.

Упаковка и укупорка

Упаковка и укупорка готового раствора является заключительным этапом приготовления растворов, который требует соблюдения некоторых правил. Во-первых, уровень жидкости во флаконе не должен быть выше его плечиков. Во-вторых, при использовании корковых пробок их подбирают несколько большего размера, чем отверстие флакона. Для лучшей герметизации отверстия такие пробки предварительно обжимают с помощью пробко-

мялки, а при укупорке следят, чтобы они на $\frac{1}{3}$ своей высоты оставались снаружи. Под корковую пробку обязательно подкладывают кружок пергаментной или вощенной бумаги. Иногда для укрепления пробки горлышко флакона закрывают гофрированным бумажным колпачком, обвязанным снизу прочной ниткой. При этом концы нитки выводят на верхнюю поверхность колпачка и приклеивают с помощью круглой марки с реквизитом аптеки. В некоторых случаях для укрепления пробки используют клеевую смолку. Заливку производят погружением горлышка склянки с пробкой в расплавленную смолу. При застывании масса плотно прилипает к стеклу и надежно удерживает пробку. Пластмассовые пробки выпускаются соответствующего отверстия флакона диаметра. Их вставляют, держа флакон на весу за горлышко. На укупоренные флаконы наклеиваются этикетки в соответствии с требованиями нормативно-технической документации.

Контроль качества

Контроль качества готового препарата проводят в соответствии с требованиями нормативно-технической документации. Обращают внимание на прозрачность растворов, цвет, запах, вкус, отклонение в объеме и т. д.

Приготовление жидких лекарств массообъемным методом

Как уже упоминалось, при растворении различных лекарственных препаратов необходимым и в большинстве случаев достаточным условием является приведение в соприкосновение растворяемого вещества и растворителя. Для изготовления жидких лекарств для внутреннего и наружного применения, за исключением некоторых неводных растворов, используют массообъемный метод, а отпуск их производят по объему в миллилитрах. При приготовлении жидких лекарств массообъемным методом сухое лекарственное вещество отвешивают, а растворитель отмеривают до получения заданного объема раствора. Под обозначением концентрации растворов (например, 1:10, 1:2) подразумевают содержание весовой части вещества в указанном объеме раствора. Если же концентрация растворов указана в процентах, то имеют в виду массообъемные проценты. Содержание спирта в лекарственных препаратах выражается в объемных процентах. Этот метод приготовления жидких лекарственных средств осно-

ван на применении специальных комплектов измерительных приборов (бюреток, пипеток, мерных колб) и заранее приготовленных концентрированных растворов лекарственных веществ. В аптечной технологии используются бюреточные установки с двухходовым стеклянным или с диафрагменными кранами и ручным приводом. Бюретки к установкам выпускаются вместимостью 10, 25, 60, 100 и 200 мл. Длина бюреток всех объемов составляет 450 мм при различном диаметре (от 12 до 32 мм). Пипетки выпускаются вместимостью 3, 6, 10 и 15 мл; флаконы для пипеток на 3 и 6 мл имеют вместимость 100 мл, а для пипеток на 10 и 15 мл — 250 мл. Необходимо помнить, что, перед сборкой бюретки, пипетки и другие стеклянные и резиновые детали к ним должны быть тщательно вымыты горячей водой с мылом и содой, ополоснуты теплой водой, затем 1—1,5%-ным раствором хлористоводородной кислоты, водой дистиллированной и потом хорошо высушены. Не реже 3 раз в месяц (каждые 10 дней) бюреточные установки и пипетки освобождают от остатков концентрированных растворов и моют горячей водой (температура 50—60°C) с растворенным в ней горчичным порошком в соотношении 1:20 или 3%-ным раствором перекиси водорода с 0,5%-ным моющим средством. Хорошо вымытые бюретки, пипетки и другие части бюреточных установок прополаскивают не менее 4—5 раз водопроводной, а затем водой дистиллированной и сушат. Перечисленные детали считаются чистыми, если жидкость с их стенок стекает ровным слоем без потеков и капель. При работе с бюретками и пипетками необходимо соблюдать определенные правила. В каждой аптеке должно быть выделено лицо, ответственное за состояние и правильное использование бюреток, пипеток и других приборов. Перед началом работы необходимо очистить стеклянные наконечники от налетов солей и прочих засохших остатков. Слив жидкости производят до полного опорожнения бюретки и оставляют кран открытым еще на 2—3 с.

Не допускается попадание жидкости в резиновый баллончик пипетки при ее заборе. Это приводит к загрязнению баллончика, а при повторном применении возможно попадание старого раствора в новый. Для установления мениска на нужном уровне пользуются боковым тубусом. Уровень жидкости для бесцветных жидкостей устанавливают по нижнему мениску, для окрашенных по верхнему. Жидкость из пипетки выливают сплошной струей и, не отнимая конца пипетки от стенки сосуда, выжидают еще 2—3 с. Не допускается отмеривание жидкостей по разности деления.

Нельзя использовать бюретки с поломанными наконечниками и пипетки с разбитыми выпускными отверстиями, а также с плохо смачивающейся внутренней поверхностью стенок. Все стеклянные принадлежности, предназначенные для изготовления жидких лекарств, моют по мере надобности, но не реже 1 раза в 10 дней. По окончании работы жидкости из бюреток выливают.

Правила приготовления жидких лекарств с использованием бюреточных установок

Процесс приготовления жидких лекарств с помощью бюреточных установок заключается в отмеривании из бюретки или пипетки рассчитанного количества воды и концентрированных растворов медикаментов. Растворы добавляют в рассчитанное количество дистиллированной воды в прописанном порядке. При приготовлении жидких лекарств с использованием бюреточных установок руководствуются следующими правилами.

1. Объем жидкого лекарства определяется путем суммирования объемов жидких ингредиентов: растворов лекарственных веществ и других жидких препаратов.

Пример

Rp.: Kalii bromidi 5,0

Natrii bromidi 4,0

Kalii iodidi 6,0

T-rae Valerianae 10,0

Aquae destillatae 200,0

M. D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

В приведенном примере общий объем микстуры складывается из объемов настойки и воды и равен $200 + 10 = 210$ (мл). Данную микстуру готовят с применением концентрированных растворов. Для этого во флакон для отпуска отмеривают 95 мл дистиллированной воды, 25 мл 20°-ного раствора калия бромида, 20 мл 20°-ного раствора натрия бромида, 60 мл 10°-ного раствора калия йодида. После проверки жидкости на отсутствие механических примесей к водному раствору добавляют 10 мл настойки валерианы. Готовую микстуру укупоривают и оформляют для отпуска. Так как лекарство содержит светочувствительные препараты, на флакон наклеивают этикетку «Хранить в защищенном от света месте».

2. При изготовлении микстуры в первую очередь во флакон отмеривают воду, затем концентрированные растворы ядовитых

и сильнодействующих веществ и затем концентрированные растворы лекарственных веществ в порядке их выписывания в рецепте.

Жидкие лекарственные препараты (настойки, жидкие экстракты, водные и спиртовые растворы, сиропы, ароматные воды, новогаленовые препараты) добавляют к водному раствору в последнюю очередь.

Пример

Rp.: Codeini 0,15

Nairii bromidi 3,0

Coffeini-natrii benzoatis 0,6

Aquae destillaiae 200 ml

M. D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

Общий объем микстуры составляет 200 мл, из него концентрированных растворов: кодеина (1:100) — 15 мл; натрия бромида (1:5) — 15 мл; кофеина-бензоата натрия (1:10) — 6 мл. Таким образом, воды потребуется: $200 - (15 + 15 + 6) = 164$ (мл). Для изготовления раствора во флакон темного стекла (натрия бромид является светочувствительным веществом) отмеривают 164 мл воды дистиллированной, 15 мл раствора кодеина (список Б, так как он приравнен к наркотическим веществам), 6 мл раствора натрия кофеина-бензоата (список Б) и 5 мл раствора натрия бромида (в порядке выписывания в рецепте). Смешивают, укупоривают, оформляют к отпуску.

3. Сухие препараты (концентраты которых отсутствуют), прописанные в количестве, не превышающем 4% от объема микстуры, растворяют в отмеренном количестве воды или другой жидкости, входящей в состав раствора. При определении общего объема препарата количество сухих веществ не учитывают, так как объем увеличивается незначительно и отклонения не превышают допустимых.

Пример

Rp.: Analgini 3,0

Natrii bromidi 5,0

T-rae Belladonnae 5,0

T-rae Valerianae

T-rae Convallariae aa 10,0

Aquae destillatae 200,0

M. D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

Общий объем микстуры составляет 225 мл. Объем 20%-ного раствора натрия бромида равен 25 мл, воды дистиллированной соответственно: $200 - 25 = 175$ (мл). Для изготовления препарата по данной прописи в отпускной флакон отмеривают 25 мл 20%-ного раствора натрия бромида. В подставку отвешивают 3 г анальгина и растворяют в 175 мл воды дистиллированной. Полученный раствор процеживают во флакон с раствором натрия бромида. После проверки жидкости на отсутствие механических примесей добавляют 5 мл настойки красавки и по 10 мл настоек валерианы и ландыша. Флакон укупоривают и оформляют для отпуска. Необходимо помнить, что добавление настоек к водным растворам производится в порядке увеличения крепости спирта.

4. Если сухие препараты, концентраты которых отсутствуют, прописаны в количестве, превышающем 4%, изготовление микстуры производится в мерном сосуде или объем дистиллированной воды, требуемой для растворения сухих веществ, определяют расчетным путем (см. выше).

Растворять прописанное количество препаратов в отмеренном количестве жидкости не допускается, так как при этом объем микстуры значительно изменится и отклонения его концентрации превысят допустимые нормы.

Пример

Rp.: Solutionis Calcii chloridi 5% — 200 ml

Glucosi 60,0

Natrii bromidi 3,0

M. D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

В мерную колбу отмеривают 110—120 мл воды дистиллированной, в которой при нагревании растворяют 60 г глюкозы. После охлаждения раствора в эту же колбу добавляют 20 мл 50%-ного раствора кальция хлорида, 15 мл 20%-ного раствора натрия бромида, после чего количество раствора доводят дистиллированной водой до метки. Полученную микстуру процеживают во флакон для отпуска. При отсутствии мерной посуды количество дистиллированной воды, необходимое для растворения 60 г глюкозы, рассчитывают с применением коэффициента увеличения объема (1 г глюкозы увеличивает объем раствора на 0,69 мл, а 60 г — на 41,4 мл).

5. В некоторых случаях в рецепте могут быть выписаны лекарственные вещества в сухом виде (порознь в количестве менее 4%, а в сумме — в количестве более 4%). В таком случае при расчете

объема воды необходимо учитывать объем, занимаемый каждым из лекарственных веществ.

Пример

Rp.: Kalii iodidi

Natrii bromidi aa 5,0

Glucosi 6,0

Aquae destillatae 180 ml

M. D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

При отсутствии концентрированных растворов калия йодида и глюкозы препарат готовят следующим образом. Процентное содержание калия йодида и глюкозы в общем объеме микстуры составляет 2,8 и 3,3% соответственно, в сумме — 6,1%. Коэффициенты увеличения объемов калия йодида — 0,35 мл/г, глюкозы — 0,65 мл/л. В подставке в 150 мл ($180 - 25 - 0,35 \times \times 5 - 0,65 \times 6$) воды дистиллированной растворяют 6,0 г глюкозы и 5,0 г калия йодида, процеживают во флакон темного стекла, добавляют 25 мл раствора натрия бромида (1:5). Укупоривают, оформляют к отпуску.

6. Если в рецепте выписаны экстракционные препараты (валерианы, адониса, пустырника и др.), то их добавляют в микстуру в последнюю очередь. При добавлении спиртовых растворов к водным происходит выделение нерастворимых в воде веществ. В случае, когда экстракционные препараты добавляют в последнюю очередь, замена растворителя в большом объеме раствора происходит с резким изменением концентрации этилового спирта. В результате такого процесса образуется много центров кристаллизации, получается мелкодисперсная взвесь, длительно находящаяся во взвешенном состоянии и легко дозируемая. Если экстракционные препараты отмеривают в первую очередь и к ним добавляют водный раствор, то замена растворителя происходит медленно, центров кристаллизации образуется мало, выпадает хлопьевидный осадок. Кроме того, в последнюю очередь отмеривают экстракционные препараты, приготовленные на этаноле более высокой концентрации с тем, чтобы испарение спирта свести к минимуму.

Пример

Rp.: Inf. rhizomatis cum radicibus Valerianae 6,0—200 ml

Amidopyrini 2,0

Coffeini-natrii benzoatis 1,0

T-rae Valerianae 10,0

M. D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

Данная микстура готовится из жидкого экстракта валерианы (1:2); общий объем равен 210 мл. Так как в данной прописи имеются два препарата, относящиеся к списку Б, то вначале следует проверить их разовые и суточные дозы (см. выше). Объем концентрированных растворов составляет: 5°-ный раствор амидопирин — 40 мл, 10°-ный раствор кофеина-бензоата натрия — 10 мл, жидкий экстракт валерианы (1:2) — 12 мл. Таким образом, объем дистиллированной воды равен: $200 - (40 + 10 + 12) = 138$ (мл). В отпускной флакон отмеривают 138 мл дистиллированной воды, 40 мл 5°-ного раствора амидопирин, 10 мл 10%-ного раствора кофеина-бензоата натрия, 12 мл жидкого экстракта валерианы. Сюда же добавляют 10 мл настойки валерианы. Укупоривают, оформляют.

7. Если в рецепте указано «до определенного объема», то количество экстракционных препаратов, сиропа сахарного, капель нашатырно-анисовых, эликсира грудного, выписанных в рецепте, включают в объем водного раствора.

Пример

Rp.: Kalii bromidi 4,0

Tincturae Convallariae 6 ml

Adonisidi 5 ml

Aquae destillatae 200 ml

M. D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

Общий объем микстуры по данной прописи составляет 200 мл; из него концентрированного раствора калия бромид (1:5) — 20 мл, воды: $200 - (20 + 6 + 5) = 169$ (мл). Для изготовления препарата во флакон из оранжевого стекла отмеривают 180 мл воды дистиллированной, 20 мл раствора калия бромид, 5 мл адонизид и 6 мл настойки ландыша. Смешивают, укупоривают, оформляют к отпуску.

8. Если в прописи рецепта имеются капли нашатырно-анисовые (масло анисовое — 2,81 г; раствор аммиака — 15 мл; спирт этиловый — до 100 мл), то при добавлении их в микстуру нужно избегать попадания этого препарата на стекло флакона, а также хранения на холоде. В противном случае возможно образование белых подтеков на стекле или образование осадка за счет выкристаллизации анетол из масла анисового. Капли нашатырно-анисовые при добавлении к раствору образуют тонкую эмульсию, поэтому их вводят в последнюю очередь осторожно в центр флакона, из-

бегая попадания на стекло, либо доливают к части приготовленной микстуры, которую затем переносят в отпускной флакон.

9. При приготовлении микстур, в состав которых входят водные вытяжки из лекарственного растительного сырья (при отсутствии концентратов настоев), сухие препараты растворяют в процеженной и охлажденной вытяжке. После растворения сухих препаратов раствор снова процеживают. Использование концентрированных растворов лекарственных веществ в этих случаях не допускается.

Пример

Rp.: Inf. herbae Leonuri ex 12,0—200 ml

Natrii bromidi 5,0

T-rae Valerianae 10,0

M. D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

Водную вытяжку из травы пустырника готовят с учетом коэффициента водопоглощения. В приготовленной охлажденной вытяжке растворяют 5 г натрия бромида, раствор процеживают во флакон для отпуска, прибавляют 10 мл настойки валерианы. Укупоривают, оформляют. Отпускают с предупредительными этикетками: «Хранить в прохладном, темном месте», «Перед употреблением взбалтывать».

10. При приготовлении микстур, в состав которых входят сухие экстракты (корня алтея, термопсиса и др.), последние берут в количестве, соответствующем количеству растительного сырья, прописанного в рецепте.

Пример

Rp.: Inf. radice Althaeae ex 2,0—90 ml

Amidopyrini 2,0

Sirupi simplicis 10,0

M. D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

Объем прописанной микстуры складывается из объема настоя корня алтея и сахарного сиропа и равен 100 мл. Препарат готовят с применением сухого экстракта корня алтея (1:1). Для этого в подставку помещают 2 г сухого экстракта корня алтея, который затем растворяют в 50 мл воды дистиллированной. Слизь процеживают в отпускной флакон, в который предварительно помещено 40 мл 5%-ного раствора амидопирин. К полученной смеси добавляют 10 мл сиропа сахарного. Следует помнить, что сахарный и другие сироп отмеривают по объему.

Сироп можно и отвесить, однако в этом случае необходимо учитывать его плотность — 1,3 г мл. Например, если в рецепте выписано 10 мл сиропа сахарного, то можно взять его по массе 13,0 г.

11. При приготовлении микстур, в которых растворителями являются ароматные воды (например, мятная, укропная), применение концентрированных растворов не допускается во избежание уменьшения количества воды ароматной, так как она является лекарственным препаратом. Прописанные лекарственные вещества растворяют в указанной ароматной воде.

Пример

Rp.: Natrii bromidi

Kalii bromidi aa 3,0

Adonisidi

T-rae Valerianae aa 10,0

Aq. Menthae ad 200,0

M. D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

Объем микстуры равен 200 мл (объем адонизиды и настойки в данном случае включается в объем водного раствора). Так как растворителем является не дистиллированная, а мятная вода, то готовить эту микстуру с применением концентрированных растворов медикаментов нельзя.

В подставку отмеривают по 3 г натрия бромида и калия бромида, растворяют в некотором количестве мятной воды (например, в 100 мл).

Полученный раствор процеживают во флакон для отпуска, добавляют еще 80 мл мятной воды, 10 мл адонизиды и 10 мл настойки валерианы. Укупоривают, оформляют.

12. Спирт этиловый различной концентрации дозируют по объему.

Если в рецепте не указана концентрация спирта, то применяют 90%-ный спирт (исключение — спиртовые растворы некоторых лекарственных веществ, для приготовления которых применяется спирт в концентрации, указанной в нормативно-технической документации) (см. выше).

13. Жидкие препараты, входящие в состав лекарственных форм для наружного применения, дозируют по объему (исключение составляют вязкие и летучие жидкости — глицерин, жирные масла, силиконы, деготь, хлороформ, эфир, эфирные масла и иные, которые отвешивают непосредственно во флакон для отпуска).

Пример

Rp.: Acidi salicylici 2,0

Spiritus aethylici 70° — 100 ml

M. D. S. Для протираний.

В отпускной флакон помещают 2 г кислоты салициловой, отмеривают 100 мл 70°-ного спирта, в котором растворяют кислоту.

Укупоривают, оформляют для отпуска.

14. Суспензии и эмульсии с концентрацией лекарственных веществ 4% и выше готовят по массе.

15. Малые количества жидких препаратов, прописанных в каплях, отмеривают с помощью стандартной пипетки, наружный диаметр выпускного отверстия которой равен 3 мм, а внутренний — 0,6 мм. Наиболее часто в аптеках применяют так называемый эмпирический каплемер — пипетку, откалиброванную по данной жидкости.

16. Если прописанный лекарственный препарат имеется в кристаллическом или обезвоженном виде, то для приготовления жидких лекарств для внутреннего и наружного употребления (за исключением инъекционных растворов) применяют кристаллический препарат.

Стандартные и концентрированные растворы

Наряду с применением для приготовления растворов чистых лекарственных веществ и растворителей в аптечной практике широко используются различные концентрированные растворы. Стандартные фармакопейные растворы (жидкости) представляют собой водные растворы некоторых лекарственных веществ (кислот, щелочей, солей, формальдегида и др.) в строго определенной концентрации, указанной в соответствующих статьях ГФ. Представителями стандартных фармакопейных растворов являются: кислота хлористо-водородная (раствор водорода хлорида) в виде двух фармакопейных форм — *Acidum hydrochloricum* 24,8—25,2%-ная и *Acidum hydrochloricum dilutum* 8,2—8,4%-ная; раствор аммиака (*Liquor Ammonii caustici*, *Ammonium causticum solutum*) 9,5—10,5%-ный; кислота уксусная (*Acidum aceticum*) 98°-ная и 30°-ная; жидкость Бурова, или раствор основного ацетата алюминия (*Solutio Aluminium subacetatis*) 7,6—9,2%-ный; жидкость калия ацетата (*Solutio Kalii acetatis*) 33—35%-ная; пергидроль, или раствор водорода пероксида концентрированный (*Solutio Hydrogenii peroxidi concentrate*) 27,5—30,1%-ный; форма-

лин (*Formalinum*), или раствор формальдегида (*Solutio Formaldehydi*) 36,5—37,5°-ный и др.

В рецептах могут выписываться стандартные жидкости и растворы иной концентрации. При необходимости полуфабрикаты разбавляют соответствующим количеством растворителя и превращают в обычные растворы, которые используют в составе лекарственных форм. Стандартные растворы легко смешиваются с водой, поэтому приготовление растворов иной концентрации не представляет каких-либо трудностей. Применение этого метода изготовления жидких лекарств позволяет значительно ускорить отпуск препарата больному. Кроме того, при использовании концентрированных растворов исчезает необходимость взвешивания ингредиентов, расхода вспомогательной посуды и воронок, затрат времени, увеличивается точность работы и уменьшается возможность ошибок при приготовлении лекарств. Однако для некрупных аптек,готавливающих небольшое количество жидких лекарственных форм, применение этого метода не всегда оправдано. Необходимо помнить, что не всякий концентрированный раствор может быть использован в качестве полуфабриката. С этой целью применяются только те растворы, которые, прежде всего, обладают достаточной устойчивостью при хранении. Концентраты должны сохраняться в определенных установленных условиях, гарантирующих отсутствие быстрой порчи растворенного вещества. Хранят их в хорошо закупоренных сосудах, в защищенном от света месте, а в зависимости от физико-химических свойств веществ, входящих в их состав, при температуре не выше +25°C или в холодильнике (+3—5°C). На сосуд прикрепляют этикетку с указанием наименования раствора, его концентрации, номера серии, даты приготовления и номера анализа. Помимо этого, каждый концентрированный раствор имеет определенный срок годности, который должен строго соблюдаться. Если раствор является средой для размножения микроорганизмов, то, как правило, срок его хранения невелик. Например, 5°-ный и 20°-ный растворы глюкозы хранят в течение 2 суток. С увеличением концентрации раствора глюкозы до 40—50% срок его хранения увеличивается до 10 суток, так как повышение осмотического давления уменьшает вероятность микробного загрязнения. Предельные сроки хранения концентрированных растворов зависят от их стойкости и колеблются от 2 до 20 дней. Однако изменение цвета, помутнение, появление хлопьев, налетов, плесени и других внешних изменений являются признаками их порчи и непригод-

ности для дальнейшего применения, даже если срок их годности не истек. Сроки годности конкретных растворов-заготовок различны, определяются опытным путем и отражены в соответствующей нормативной документации. Светочувствительные концентрированные растворы следует хранить в сосудах из темного стекла. Концентрированные растворы для бюреточной установки готовят только массообъемным способом, используя для этого мерные колбы или цилиндры. При их отсутствии количество воды можно рассчитать, зная плотность растворов, коэффициенты увеличения объема или используя табличные данные (табл. 10). Необходимо избегать получения концентраций, близких к насыщенным, так как при понижении температуры раствора возможно выпадение в осадок растворенного вещества.

Таблица 1

**Расчет приготовления концентрированных растворов
массообъемным способом (на 1000 мл раствора)**

Действующее вещество	Концентрация раствора, %	Плотность раствора, г/мл	Количество вещества, г	Объем воды, мл
Амидопирин	5	1,0032	50	953
Аммония хлорид	20	1,0551	200	855
Барбамил	10	1,0237	100	924
Барбитал- натрий	10	1,0350	100	935
Гексаметилен- тетрамин	10	1,0212	100	921
—	20	1,0421	200	842
—	40	1,0880	400	688
Глюкоза	5	1,0182	50	968
—	10	1,0341	100	934
—	20	1,0680	200	868
—	40	1,1498	400	749
—	50	1,1857	500	685
Калия бромид	20	1,1438	200	944
Калия йодид	20	1,1478	200	948
Кальция глюконат	10	1,0441	100	944
Кальция хлорид	5	1,0202	50	970
—	10	1,0411	100	941
—	20	1,0780	200	878
—	50	1,0266	500	707
Кислота аскорбиновая	5	1,0180	50	968

Действующее вещество	Концентрация раствора, %	Плотность раствора, г/мл	Количество вещества, г	Объем воды, мл
Кислота борная	3	1,0082	30	978
	4	1,0102	40	970
Кодеина фосфат	10	1,0321	100	932
Кофеин- бензоат натрия	10	1,0341	100	934
—	20	1,0730	200	873
Магния сульфат	10	1,0481	100	948
—	20	1,0930	200	893
—	25	1,1159	250	866
—	50	1,2206	500	721
Натрия бензоат	10	1,0381	100	938
Натрия бромид	10	1,0730	100	973
—	20	1,1488	200	949
Натрия гидрокарбонат	5	1,0331	50	983
Натрия салицилат	10	1,0301	100	940
—	20	1,0830	200	883
—	40	1,1598	400	760
Натрия тиосульфат	10	1,0501	100	950
—	20	1,0969	200	897
—	60	1,2734	600	673
Сульфацил- натрий	20	1,0720	200	872
—	30	1,1079	300	808
Хлоралгидрат	20	1,0860	200	886

Концентрированные растворы должны изготавливаться в ап-
течных условиях, соответствующих санитарно-гигиеническим
требованиям. Вода, используемая для растворения лекарственных
препаратов, должна быть свежeproкипяченной и охлажденной,
храниться в закрытом сосуде. Непосредственно перед процессом
изготовления концентрированных растворов тщательно вымы-
тую посуду ополаскивают прокипяченной дистиллированной во-
дой. Фильтры и вата для процеживания таких концентратов гото-

вяться из незапыленных материалов по возможности без прикосновения рук. В идеале они должны быть простерилизованными. Во время фильтрации и процеживания растворы, находящиеся в воронках, следует защищать от попадания пыли стеклянными пластинками или другими подходящими материалами. Соблюдение этих требований необходимо во избежание значительного загрязнения растворов микрофлорой, так как в некоторых из них могут жить и размножаться различные бактерии, дрожжи, плесневые грибы. Необходимо помнить, что помутнение, возникающее спустя некоторое время после изготовления концентрированного раствора, а также различные, особенно слизистые, хлопья и осадки часто являются показателями сильного микробного загрязнения и, следовательно, непригодности препарата.

В связи с тем что от качества концентратов (т. е. количественного содержания лекарственных веществ и других показателей) зависит правильное изготовление микстур, концентрированные растворы после их изготовления проверяют на идентичность, прозрачность и количественное содержание действующих веществ. При несоответствии концентрации раствора требуемой, а это, как правило, наблюдается, если лекарственное вещество гигроскопично (например, натрия бромид), производят укрепление или разбавление раствора. Отклонения, допустимые в концентрациях, составляют: при содержании вещества до 20% не более $\pm 2\%$ от обозначенного процента; при содержании вещества свыше 20% — не более $\pm 1\%$ от обозначенного процента. Например, допустимые отклонения для 20%-ного раствора составляют от 19,6 до 20,4%. После количественного определения содержания действующих веществ в растворе иногда приходится исправлять его концентрацию. При этом, как уже было сказано, возможны два варианта.

1. Раствор оказался крепче требуемого. В этом случае его необходимо разбавить дистиллированной водой, необходимое количество которой для этих целей рассчитывают по формуле:

$$X = A \times (C - B) / B,$$

где X — количество дистиллированной воды, необходимое для разбавления концентрированного раствора, мл;

A — количество приготовленного раствора, мл;

B — необходимая концентрация раствора, %;

C — фактическая концентрация раствора, %.

Пример

Рассчитаем количество дистиллированной воды, необходимое для превращения 1 л 22°-ного раствора кальция хлорида в 20°-ный раствор. В данном случае количество воды, необходимое для разбавления, можно рассчитать и без пользования формулой: в 1000 мл раствора содержится 220 г кальция хлорида, необходимо определить объем раствора, в котором будет содержаться 200 г вещества:

$$1000 — 220$$

$$X — 200.$$

Отсюда: $X = 220 \times 1000 / 200 = 1100$ (мл) 20°-ного раствора.

Таким образом, к 1000 мл 22%-ного раствора кальция хлорида необходимо добавить 100 мл воды дистиллированной. При этом общий объем раствора составит 1100 мл, в котором будет содержаться 220 г кальция хлорида.

Процентное содержание вещества составляет:

$$1100 — 200$$

$$100 — X.$$

Отсюда: $X = 100 \times 220 / 1100 = 20$ (г) (или 20%).

2. Раствор оказался слабее требуемого. В этом случае необходимо добавить действующее вещество, количество которого рассчитывают по формуле:

$$X = A \times (B - C) / 100 \times \rho - B,$$

где X — количество сухого вещества, которое необходимо добавить для получения раствора требуемой концентрации, г;

A — объем приготовленного раствора, мл;

B — требуемая концентрация раствора, %;

C — фактическая концентрация раствора, %;

ρ — плотность приготовляемого раствора, г/мл.

Пример

Рассчитаем количество калия бромиды, необходимое для превращения 1000 мл 19%-ного раствора в 20%-ный: $X = 1000 \times (20 - 19) / 100 \times 1,146 - 20 = 10,57$ (г). При этом объем раствора после добавления 10,57 г калия бромиды увеличится на 2,85 мл и станет равным 1002,85 мл (коэффициент увеличения объема калия бромиды равен 0,27 мл/г). В таком объеме раствора содержится 200,57 г соли (190 + 10,57), т. е. процентное содержание вещества будет равно:

$$1002,85 — 200,57$$

$$100 — X.$$

Отсюда $X = 100 \times 200,57 / 1002,85 = 20$ (г) (или 20%).

После исправления концентрации растворы подвергаются повторному полному химическому анализу.

Приготовление растворов из стандартных и концентрированных жидкостей

В процессе приготовления растворов путем разведения концентратов следует проводить быстрые и безошибочные подсчеты необходимого количества исходного концентрата и растворителя объединяемых в один раствор.

При подсчетах разведения концентратов, у которых концентрация обозначена в виде отношения количества растворимого вещества к количеству раствора, необходимое количество сухого вещества умножают на величину разведения, т. е. на вторую цифру концентрационного отношения.

Например, если необходимое количество сухого растворимого вещества равно 5 г, а концентрированный раствор имеет концентрацию 1:10, то необходимое количество раствора-концентрата будет равно: $5 \times 10 = 50$ (мл).

В случае если концентрация раствора-заготовки обозначена в виде приведенного к единице отношения растворенного вещества к растворителю (например, 1 + 3), то по аналогии с предыдущим случаем, концентрированного раствора необходимо взять: $5 \times (1 + 3) = 20$ (мл).

Если концентрация раствора-полуфабриката выражена в процентах и равна, к примеру, 10%, то при тех же условиях его нужно взять: $5 \times 100 / 10 = 50$ (мл).

В аптечной практике очень часто приходится определять необходимое количество запасного раствора по его концентрации (в процентах), количество приготавливаемого раствора и его концентрации (в процентах), количество приготавливаемого разведенного раствора и его концентрации (также в процентах).

К примеру, имеется $X\%$ -ный концентрированный раствор.

Для определения количества этого раствора, необходимого для получения A мл разведенного раствора с концентрацией $Y\%$ (обозначим его B), необходимо провести следующие расчеты.

Количество растворенного вещества в концентрированном растворе равно: $X \times B / 100$, а в полученном разведенном растворе $Y \times A / 100$. Так как обе величины равны, то соответственно:

$$X \times B / 100 = Y \times A / 100.$$

Отсюда выражаем объем X^0_0 -ного концентрированного раствора, необходимый для получения A мл Y^0_0 -ного разведенного раствора:

$$B = Y \times A / X (\text{мл}).$$

A необходимое для разбавления заготовки количество растворителя, следовательно, будет равно $A - B$ (мл).

Иногда приходится готовить растворы заданной концентрации из двух растворов (один с большей, а другой с меньшей концентрацией). Например, имеется два раствора с концентрациями X и Y^0_0 . Для того чтобы определить, в каком соотношении должны быть смешаны эти растворы, чтобы получилось C мл раствора с концентрацией $Z\%$, проводим расчеты. Обозначим необходимое количество $X\%$ -ного раствора через D , тогда Y^0_0 -ного раствора потребуется $(C - D)$ мл. Учитывая предыдущие расчеты, получим:

$$X \times D + Y \times (C - D) = Z \times C.$$

Отсюда: $D = C \times (Z - Y) / (X - Y)$ (мл).

Весьма удобным для разведения концентрированных растворов является применение так называемого правила смешения. Предположим, что из двух растворов с концентрациями X и $Y\%$ нужно приготовить $Z\%$ -ный раствор. Определим, в каком соотношении нужно смешать исходные растворы. Пусть искомые величины равны: A ($X\%$ -ный раствор) и B ($Y\%$ -ный раствор) мл.

Следовательно, количество приготавливаемого $Z\%$ -ного раствора должно равняться: $(A + B)$ мл.

Тогда: $X \times A + Y \times B = Z \times (A + B)$, или $A / B = (Z - Y) / (X - Z)$.

Приравнивая соответственные члены отношений, имеем:

$$A = Z - Y, B = X - Z.$$

Пример 1

Вычислим, в каких соотношениях нужно смешать 35^0_0 и 15^0_0 -ные растворы, чтобы получить 20^0_0 -ный раствор.

Выполнив необходимые расчеты, получим, что нужно смешать 5 частей 35% -ного раствора и 15 частей 15% -ного раствора. В результате смешения получится 20 частей 20% -ного раствора.

Пример 2

Вычислим, в каких соотношениях нужно смешать воду, т. е. 0%-ный раствор, и 25%-ный раствор, чтобы получить 10%-ный раствор. После проведения расчетов получим, что нужно смешать 10 частей 25%-ного раствора и 15 частей воды. В итоге будет получено 25 частей 10%-ного раствора.

Растворы кислот

Помимо упомянутых ранее уксусной и хлористо-водородной кислот, к стандартным фармакопейным препаратам относятся *Acidum sulfuricum dilutum* (16%-ный раствор); *Acidum nitricum dilutum* (16%-ный раствор); *Acidum phosphoricum dilutum* (12,5%-ный раствор). Разведенные кислоты при изготовлении растворов применяются только в том случае, когда препарат не назван более точно, чем стандартный исходный препарат. При проведении расчетов, связанных с концентрацией растворов, приготавливаемых по рецепту врача, концентрации кислот принимаются за исходную единицу. Растворы кислоты хлористо-водородной предназначены в основном для внутреннего применения в форме капель или микстур при недостаточной кислотности желудочного сока. В связи с тем что она назначается как взрослым, так и детям, способы выписывания и концентрация кислоты хлористо-водородной могут быть различными. Поэтому расчеты, связанные с изготовлением этих растворов, требуют особого внимания. В соответствии с указаниями ГФ во всех случаях, когда выписана кислота хлористо-водородная без обозначения концентрации, отпускают *Acidum hydrochloricum dilutum* 8,2—8,4%, принимая ее за исходную единицу, т. е. за 100%.

Пример

Rp.: Acidi hydrochlorici 2 ml

Aquae destillatae 150 ml

M. D. S. По 30 капель в 1/4 стакана воды перед едой.

В подставку отмеряют 150 мл воды, затем 2 мл кислоты хлористо-водородной разведенной.

Взбалтывают, процеживают через ватный тампон в отпускной флакон и оформляют.

При назначении раствора водорода хлористого 3% 100 мл (или 3 г на 100 мл) должен отпускаться раствор, состоящий из 3 мл кислоты хлористо-водородной разведенной и 97 мл воды дистиллированной.

Пример

Rp.: Solutionis Acidi hydrochlorici 3° — 100 ml

D. S. По 1 ч. л. 3 раза в день перед едой.

Для приготовления данного раствора необходимо взять 3 мл 8,2—8,4%-ной хлористо-водородной кислоты и довести дистиллированной водой до 100 мл. Как правило, такой раствор готовят с использованием бюреточной установки из концентрата 1:10. В этом случае в отпускной флакон отмеривают 30 мл концентрата и 70 мл дистиллированной воды. Укупоривают, оформляют к отпуску. *Acidum hydrochloricum* 24,8—25,2% применяют только для наружных целей, в частности, при изготовлении жидкости Демьяновича, которая состоит из двух растворов: № 1 и № 2:

№ 1. *Rp.: Solutionis Natrii thiosulfatis 60° — 100 ml*

D. S. Наружное.

№ 2. *Rp.: Solutionis Acidi hydrochlorici 6° — 100 ml*

D. S. Наружное.

При изготовлении раствора № 2 исходят из фактического содержания хлористого водорода в нем (1,5%). Для разведения используют концентрированную 24,8—25,2%-ную хлористо-водородную кислоту, которой необходимо было бы взять 6 мл. Однако в связи с тем, что в аптеках имеется, как правило, лишь разведенная хлористо-водородная кислота (8,2—8,4%-ная), препарат готовят из нее. В отпускную тару отмеривают 18 мл такой кислоты и доводят до 100 мл дистиллированной водой. Укупоривают, оформляют. Эти растворы предназначены для лечения больных чесоткой по методу Демьяновича, основанному на способности натрия тиосульфата распадаться в кислой среде, выделяя серу и серы диоксид, которые оказывают противопаразитарное действие.

Растворы аммиака и уксусной кислоты

Расчеты для изготовления растворов аммиака и кислоты уксусной всегда одинаковы. Их готовят, исходя из фактического содержания препарата в стандартном растворе, вне зависимости от способа применения. При этом расчет ведут по формуле разведения:

$$A = B \times X : Y,$$

где A — объем стандартной жидкости, мл;

B — объем приготавливаемого раствора, мл;

X — требуемая концентрация раствора, %;

Y — фактическая концентрация стандартной жидкости, %.

Пример

Rp.: Solutionis Ammonii caustici 1° 300 ml

D. S. Для обработки рук.

В процессе изготовления раствора в подставку отмеривают 270 мл воды, затем 30 мл 10°-ного раствора аммиака. Смешивают, процеживают через ватный тампон, оформляют.

Растворы калия ацетата

Это растворы карбоната или гидрокарбоната калия в разведенной (30°-ной) уксусной кислоте, содержащей 33—35° калия ацетата.

Пример

Rp.: Liquoris Kalii acetatis 10% — 200 ml

D. S. Внутреннее.

При приготовлении данной лекарственной формы исходным препаратом является раствор калия ацетата. Его концентрация принимается за единицу (100%), т. е. берут 20 мл раствора калия ацетата. Во флакон для отпуска сначала отмеривают воду, а затем рассчитанное количество раствора калия ацетата.

Пример

Rp.: Soluisionis Kalii acetatis 10% — 200 ml

D. S. Внутрь.

В этом случае готовится раствор соли калия ацетата по правилам приготовления растворов массообъемным способом. В подставке в 100 мл дистиллированной воды растворяют 20 г кристаллического порошка, раствор процеживают в мерный цилиндр и доводят объем до 200 мл.

Растворы перекиси водорода

Помимо концентрированного раствора перекиси водорода (27,5—30,1°-ного), стандартным фармацевтическим препаратом является *Solutio Hydrogenii peroxydi dilutum* — 3°-ный водный раствор безводной перекиси водорода. При изготовлении растворов другой концентрации расчет производят только на безводную перекись водорода.

Пример

Rp.: Solutionis Hydrogenii peroxydi 1% — 100 ml

D. S. Для полоскания.

Для приготовления раствора по данной прописи берут 33,3 мл фармакопейного 3°-ного раствора перекиси водорода и 66,7 мл воды. Таким образом, получается раствор, содержащий 1°-ную перекись водорода. Если прописан раствор с концентрацией выше 3°, то при его изготовлении исходят из содержания пергидроля, рассматривая его как 30°-ный раствор перекиси водорода.

Пример

Rp.: Hydrogenii peroxydi 5% — 100 ml

D. S. Для обработки ран.

Смешивают 16,7 мл пергидроля, соответствующие 5 мл перекиси водорода, и 83,3 мл воды. Если в рецепте выписан раствор пергидроля, то его рассматривают как исходную единицу.

Пример

Rp.: Solutionis Perhydroli 5° — 100 ml

D. S. Для смазывания десен.

Для получения этого раствора берут 5 мл пергидроля и 95 мл воды, что дает раствор, содержащий 1,5% перекиси водорода.

Растворы формалина и основного ацетата алюминия

Стандартный фармакопейный препарат *Solutionis Formaldehydi* представляет собой 36,5—37,5%-ный раствор. Раствор основного ацетата алюминия (жидкость Бурова), является 7,6—9,2%-ным раствором. Возможны несколько способов назначения таких растворов. Если раствор назначен с использованием в рецепте условного названия препарата (формалин или жидкость Бурова), то его в этом случае принимают за исходную единицу.

Пример

Rp.: Solutionis Liquoris Burovi 5% — 100 ml

D. S. Примочка.

Раствор получают смешением 5 мл жидкости Бурова и 95 мл воды.

Пример

Rp.: Formalini 10,0

Aquae destillatae ad 100 ml

D. S. Для смазывания.

Для приготовления раствора смешивают 10 мл формалина и 90 мл воды.

Иногда растворы назначают с использованием химического названия растворенного вещества (формальдегида или основного ацетата алюминия). В этом случае фармакопейные препараты рассматриваются как концентраты, подлежащие разведению.

Пример

Rp.: Solutionis Alumini subacetatis 2% — 100 ml

D. S. Примочка.

В процессе изготовления прописанного препарата берут 25 мл жидкости Бурова, которая представляет собой 7,6—9,2%-ный раствор основного ацетата алюминия и 75 мл воды.

Пример

Rp.: Solutionis Formaldehydi ex 2,0 — 100 ml

D. S. От пота.

Чтобы приготовить данный раствор, берут 5,4 мл формалина (36,5—37,5%-ный раствор), 94,6 мл воды. Для удобства работы указанные значения можно округлить до целых чисел.

Несовместимость лекарственных веществ в растворах

В жидких средах, особенно в водных растворах, чаще всего встречаются визуальные изменения, вызываемые нерациональным сочетанием лекарственных веществ.

Они могут быть обусловлены как физико-химическими, так и химическими явлениями. Наиболее распространены следующие несовместимости.

1. Нарушение предела растворимости и ухудшение условий растворимости отдельных ингредиентов раствора.

Пример

Rp.: Natrii bromidi 4,0

Phenobarbitalis 2,0

Aquae destillatae 200,0

M. D. S. По 1 ст. л. на ночь.

Как известно, растворимость фенобарбитала в воде составляет 1:1100.

Поэтому при приготовлении микстуры по данной прописи все его количество будет в осадке.

2. Нерациональность сочетания соединений с одноименными ионами, особенно когда количество одного во много раз превшает количество другого.

Пример

Rp.: Solutionis Calcii chloridi 10,0 — 200 ml

Papaverini hydrochloridi 0,2

M. D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

Данная пропись нерациональна, так как папаверина гидрохлорид (список Б) будет находиться в осадке вследствие резкого снижения его растворимости под влиянием кальция хлорида.

3. Образование осадков алкалоидов (в особенности их оснований), которые могут быть вызваны и химическим взаимодействием ингредиентов микстуры между собой.

Пример

Rp.: Omnoponi 0,15

Amidopyrini 2,0

Solutionis Natrii bromidi 10,0 — 180 ml

M. D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

При изготовлении такого раствора под влиянием амидопирина (рН = 8,0) выпадают основания алкалоидов опия.

4. Несовместимость солей слабых органических азотистых оснований со щелочными ингредиентами.

Пример

Rp.: Solutionis Natrii bromidi 5,0 — 200 ml

Amidopyrini 4,0

Dibazoli 0,6

Coffeini-natrii benzoatis 1,0

M. D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

Дибазол, этакридина лактат, димедрол неустойчивы в щелочной среде, их основания выпадают в осадок.

5. Образование осадка труднорастворимых солей (сульфатов, бензоатов, салицилатов и др.) в результате реакции между солями алкалоидов и азотистых оснований.

Пример

Rp.: Thipheni

Dibazoli aa 0,25

Natrii salicylatis 8,0

Aquae destillatae 200,0

M. D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

В данном случае в осадок выпадают салицилаты тифена и дибазола.

6. Несовместимость в одной прописи препаратов алкалоидов и йода.

Пример

Rp.: Codeini 0,2

Kalii iodidi 8,0

Hydrargyri diiodidi 0,1

Aquae destillatae 180,0

M. D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

При приготовлении микстуры в осадок выпадает кодеин в виде йодмеркуриата.

7. Нерациональность некоторых прописей других лабильных веществ — сердечных гликозидов, антибиотиков.

Пример

Rp.: Solutionis Natrii bromidi 2° — 200 ml

Adonisidi 8,0

Natrii nitritis 1,0

Analgini 3,0

Papaverini hydrochloridi 0,5

M. D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

В данном случае папаверина гидрохлорид взаимодействует с натрия нитритом, в результате чего в осадок выпадает основание папаверина, а образующаяся азотистая кислота разлагается до окислов азота, которые, в свою очередь, окисляют сердечные гликозиды адонизиды. При этом микстура приобретает неприятный запах и ядовитый осадок.

Пример

Rp.: Benzylpenicillini-kalii 125 000 ED

Solutionis Argenti nitratis 2° — 100 ml

M. D. S. Для спринцевания.

Под влиянием соли тяжелого металла (серебра нитрата) пенициллин разлагается и выпадает в осадок.

8. Нерациональность некоторых прописей растворов барбитуратов.

Пример

Rp.: Natrii bromidi 6,0

Acidi nicotinici 0,4

Barbamyli 0,75

Aquae destillatae 180,0

M. D. S. По 1 ст. л. 2 раза в день.

В кислой среде барбитал выпадает в осадок.

Пример

Rp.: Barbitali-natrii 4,0

Calcii chloridi 10,0

Kalii bromidi 6,0

Aquae destillatae 200,0

M. D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день

При изготовлении раствора по данной прописи образуется обильный белый кристаллический осадок, состоящий из барбитала и гидрата окиси кальция.

9. Другие химические несовместимости.

Пример

Rp.: Solutionis Natrii benzoatis 2% — 100 ml

Acidi hydrochloridi diluti 1,0

M. D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

Выпадает белый кристаллический осадок бензойной кислоты, растворимость которой 1:400. То же самое происходит при сочетании салицилата натрия с соляной кислотой, натрия бензоата с кислотой аскорбиновой и др.

Пример

Rp.: Natrii thiosulfatis ‘

Acidi hydrochloridi diluti aa 25,0

Aquae destillatae 200,0

M. D. S. Наружное.

При прописывании в одном рецепте натрия тиосульфата и кислот (хлористо-водородной, аскорбиновой) обильно выделяется сера.

Пример

Rp.: Resorcini

Antipyrini

Natrii hydrocarbonatis aa 3,0

Aquae destillatae 200,0

M. D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

В результате окисления резорцина, активно протекающего в щелочной среде, раствор приобретает бурую окраску. Помимо

истинных нерациональных сочетаний, выделяют группу прописей, требующих правильного технологического решения.

Пример

Rp.: Natrii tetraboratis 4,0

Cocaini hydrochloridi 0,5

Glycerini 50,0

Aquae destillatae 150,0

M. D. S. Полоскание.

В приведенном примере наличие глицерина в составе микстуры изменяет первое представление о несовместимости натрия тетрабората и кокаина гидрохлорида, так как за счет образования глицериноборной кислоты рН раствора сдвинется до 6,4, что обеспечит устойчивость кокаина. Для приготовления данного препарата необходимо растворить натрия тетраборат в теплом глицерине, разбавить большей частью воды, а затем прибавить раствор кокаина в остатке воды.

Пример

Rp.: Kalii iodidi 0,3

Iodi 0,06.

Natrii hydrocarbonatis 0,6

Osarsoli 1,5

Glycerini 1,5

Aquae destillatae ad 15,0

M. D. S. Для тампонов.

Для изготовления микстуры по данной прописи применяют прием перевода нерастворимого вещества в растворимое: осарсол нерастворим в воде, но растворим в растворах щелочей, карбонатов и гидрокарбонатов щелочных металлов.

Для приготовления раствора гидрокарбонат натрия растворяют в воде и понемногу добавляют осарсол при постепенном взбалтывании.

Йод и калия йодид растворяют в 3—4 каплях воды, смешивают с глицерином, после чего сюда добавляют раствор осарсола.

Истинные растворы

Истинные растворы представляют собой жидкие дисперсные системы со степенью дробления растворенного вещества до молекул или ионов с диаметром частиц менее 1 нм. Они характеризуются полной гомогенностью и однофазностью благодаря неболь-

шой разнице между размерами молекул растворенного вещества и растворителя, а также отсутствию пограничных поверхностей раздела между ними. В истинных растворах прочность связи между растворенным веществом и растворителем достаточно велика. Поэтому растворенное вещество не отделяется от раствора и остается равномерно распределенным в жидкости благодаря постоянному движению молекул. Если в растворе не происходит никаких иных самопроизвольных процессов, изменяющих состав растворенного вещества (гидролиза, окисления, действия света), то он может сохранять гомогенность неопределенно долгое время. Поэтому существует возможность заготовки различных растворов впрок и приготовление этих жидких лекарственных форм путем разведения соответствующих концентратов.

Водные растворы

В качестве растворителя при изготовлении водных растворов используют воду (дистиллированную, деминерализованную или воду для инъекций). В Государственной фармакопее XI отмечено, что если в рецепте не указан растворитель, то готовят водные растворы.

Виды растворителей

Вода дистиллированная (Aqua destillata), в отличие от обычной питьевой воды, не содержит примеси растворенных в ней различных химических соединений и поэтому пригодна для приготовления лекарственных препаратов. В большинстве случаев в условиях аптек растворы для наружного и внутреннего применения готовят на дистиллированной воде (лат. *cilla* — «капля», т. е. вода, собранная каплями). В специальной статье Фармакопеи отражены требования, предъявляемые к дистиллированной воде: она должна быть бесцветной, прозрачной, не иметь запаха и вкуса, рН ее должен находиться в пределах 5,0—6,8. Дистиллированная вода не должна содержать хлоридов, сульфатов, нитратов, нитритов, солей кальция, хлоридов, сульфатов, углерода диоксида и тяжелых металлов. Допускается лишь наличие следов аммиака (не более 0,00002%). После выпаривания 100 мл дистиллированной воды остаток, доведенный высушиванием при температуре 100—105°C до постоянной массы, не должен превышать 0,001% (т. е. 1 мг в 100 мл воды). Вода не должна содержать красящих веществ, т. е. после кипячения в течение 10 мин 100 мл дистиллированной воды в присутствии 1 мл 0,01 н. раствора калия перманганата и 2 мл разведенной серной кислоты должно сохраняться

розовое окрашивание раствора. После взбалтывания дистиллированной воды с равным объемом известковой воды в хорошо закрытом и наполненном доверху сосуде в течение 1 ч не должно быть помутнения. Получают такую воду путем дистилляции питьевой воды с использованием специальных аппаратов в специально оборудованном помещении в соответствии с инструкцией по санитарному режиму аптек. Другие виды работ в этом помещении проводить запрещается. Назначается ответственное лицо, которое следит за процессом дистилляции, обработкой аквадистиллятора и его деталей, а также сбором и хранением воды. Следует помнить, что обработку воды перед дистилляцией необходимо производить в отдельных емкостях во избежание загрязнения аквадистиллятора. Дистилляция, или перегонка, воды проводится следующим образом. Сначала воду нагревают в перегонном кубе (дистилляторе) до кипения, а образовавшиеся пары конденсируют путем охлаждения. Конденсат освобождается от нелетучих примесей и представляет собой дистиллированную воду, т. е. становится пригодным для изготовления лекарств (если он удовлетворяет вышеприведенным требованиям). Для получения дистиллированной воды в аптечных условиях используют водопроводную воду, а в сельской местности — колодезную или воду из артезианских источников. Водопроводную воду без какой-либо обработки сразу подвергают дистилляции, а при использовании воды из колодцев или скважин необходима предварительная подготовка (смягчение, разрушение органических примесей, связывание аммиака). Способы очистки воды при этом зависят от характера содержащихся в ней примесей. Для удаления механических примесей производят отстаивание воды с последующим сливанием ее с осадка (декантацией) или фильтрованием (используют фильтры цилиндрической формы). Для этих целей применяются 1-слойные (содержат только слой антрацита) или 2-слойные (содержат слой антрацита и слой кварцевого песка) фильтры. При наличии в воде большого количества органических веществ (в основном в тех районах, где водохранилища находятся на глинистой почве) перед дистилляцией добавляют 1%-ный раствор калия перманганата из расчета 25 мл на 10 л воды, перемешивают и оставляют на 6—8 ч. Происходит химическая реакция, в процессе которой выделяющийся активный кислород окисляет органические вещества, после чего воду сливают и фильтруют. Если в воде обнаруживается превышающее допустимые нормы количество аммиака, который легко переходит в дистиллят, добавляют квасцы алюмо-

калиевые (из расчета 5,0 г на 10 л воды). Для связывания водорода хлорида, который образуется в результате побочной реакции, к 10 л воды после обработки ее квасцами добавляют 3,5 г натрия фосфата двузамещенного. Присутствие в воде солей кальция и магния обуславливает ее жесткость, поэтому при дистилляции такой воды на стенках испарителя образуется накипь. Это приводит к повышению температуры кипения воды и, как следствие, к разложению органических веществ и получению летучих продуктов. Немаловажным моментом является и то, что при перегонке жесткой воды быстро выходят из строя нагревательные элементы дистиллятора.

Жесткость воды может быть временной и постоянной. Временная жесткость воды обусловлена наличием в ней кальция и магния гидрокарбонатов. Такую воду смягчают кипячением, в процессе которого гидрокарбонаты переходят в карбонаты и выпадают в осадок, который затем отфильтровывают. Недостатком этого метода является насыщение воды углерода диоксидом и снижение ее pH. Поэтому для устранения временной жесткости лучше использовать кальция гидроксид. Постоянную жесткость воды, обусловленную присутствием кальция и магния хлоридов, сульфатов и других солей, устраняют добавлением натрия карбоната. Часто применяют смешанный (известково-содовый) способ смягчения воды, т. е. добавление к воде кальция гидроксида и натрия карбоната одновременно.

Для получения воды дистиллированной используют дистилляторы, которые отличаются друг от друга способом нагрева, производительностью (л/ч) и конструктивными особенностями. Выделяют аппараты с огневым, электрическим и паровым нагревом: ДО — дистиллятор огневой, ДЭВ — дистиллятор электрический с водоподготовителем, ДЭВС — аквадистиллятор электрический с водоподготовителем и сборником и др. В аптеках обычно используют дистилляторы непрерывного действия, такие как ДЭ-1, ДЭ-25 и др. Выбор их зависит от размера производства лекарственных препаратов в аптеках.

Как показывает практика, суточная потребность аптеки в дистиллированной воде составляет, как правило, несколько десятков литров и только в крупных аптеках может достигать до нескольких сотен, где при необходимости устанавливают несколько аквадистилляторов.

Необходимо помнить, что использование воды дистиллированной по прямому назначению разрешается только после 48 ч

работы аппарата и проверки качества воды в соответствии с требованиями ГФ XI.

Воду дистиллированную собирают в стерильные специальные сборники, которые выполнены из нержавеющей стали и имеют цилиндрическую форму. Вместимость их составляет 6, 16, 40, 100 и 250 л. В процессе дистилляции вода не всегда освобождается от различных посторонних примесей (например, летучих веществ) и некоторого количества различных химических соединений, переходящих в дистиллят с мельчайшими капельками воды. Кроме того, значительное количество примесей переходит в дистиллированную воду при хранении (обычно это щелочные компоненты стекла). Вода дистиллированная относится к числу наиболее индифферентных растворителей, однако в некоторых случаях она может проявлять высокую химическую реакционную способность. Например, вода взаимодействует с большим числом оксидов металлоидов и металлов, а также вступает в реакции с некоторыми другими соединениями. Она хорошо растворяет многие лекарственные вещества, но в то же время в ней довольно быстро гидролизуются некоторые препараты и размножаются микроорганизмы. Дистиллированную воду стараются использовать свежей. При необходимости ее хранят в стеклянных бутылках из химически стойкого стекла, которые наполняют доверху и закрывают специальными пробками с хлоркальцевыми трубками, содержащими натронную известь и вату. Воду дистиллированную в асептических условиях хранят не более 3 суток. Вода дистиллированная в обязательном порядке должна подвергаться химическому и бактериологическому контролю. Ежедневно из каждого баллона берется проба воды для проведения качественного анализа на отсутствие хлоридов, сульфатов и солей кальция. Вода дистиллированная 1 раз в квартал направляется в контрольно-аналитическую лабораторию для развернутого химического анализа, а 2 раза в квартал — в санитарно-эпидемиологическую станцию для осуществления бактериологического анализа.

Существует и такой вид воды, как *вода деминерализованная* (*aqua demineralisata*). В последнее время уделяют большое внимание использованию воды деминерализованной вместо дистиллированной. Такую воду получают путем обессоливания обычной водопроводной воды с помощью специальных ионообменных смол. Деминерализация воды проводится в специальных аппаратах — колонках. Воду сначала пропускают через колонку с катио-

нитом, а затем с анионитом или в обратном порядке. Иногда воду пропускают через одну смешанную колонку, содержащую одновременно катионит и анионит. Деминерализованная вода может применяться для мытья аптечной посуды и различной тары. Она не может быть непосредственно использована для парентерального применения, но может входить в состав всех жидких лекарственных форм, растворов или реактивов. При использовании деминерализованной воды для получения глазных лекарственных средств она обязательно должна быть простерилизована непосредственно перед приготовлением лекарства.

Вода для инъекций (Aqua pro injectionibus) используется для приготовления инъекционных лекарственных форм водорастворимых препаратов, глазных капель, растворов для орошения и промывания раневых поверхностей. Кроме требований, предъявляемых к дистиллированной воде, вода для инъекций не должна содержать пирогенных веществ, т. е. продуктов жизнедеятельности микроорганизмов, заносимых в дистиллят с мельчайшими капельками воды. При несоблюдении этого условия и попадании пирогенов вместе с водой в организм отмечаются повышение температуры, артериального давления, головная боль и другие признаки интоксикации. Хранят воду для инъекций в специальных условиях, обеспечивающих невозможность попадания в нее микроорганизмов из окружающей среды (т. е. в асептических условиях). Такая вода должна быть использована для приготовления соответствующих лекарственных форм в течение не более 24 ч с момента ее получения.

Особенности приготовления некоторых видов водных растворов

1. Растворы легко- и быстрорастворимых веществ.

Приготовление растворов из легко- и быстрорастворимых веществ, как правило, не вызывает затруднений.

Пример

Rp.: Soluitionis Analgini 3% 200 ml

D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

Растворимость анальгина составляет 1:1,5, а объем раствора равен 200 мл. Для приготовления раствора в подставку, предварительно промытую водой дистиллированной, отмеривают 200 мл

воды (так как содержание твердого вещества составляет до 4°), отвешивают 6,0 г анальгина. Растворяют, процеживают во флакон, оформляют для отпуска.

2. Растворы медленно растворяющихся веществ.

Медленная растворимость вещества обычно связана с прочностью кристаллической решетки, малой скоростью диффузии тяжелых ионов или недостаточной смачиваемостью лекарственного вещества растворителем. Чтобы ускорить процесс растворения, вещество нагревают или измельчают в ступке. Термостойкие медленно растворяющиеся в холодной воде вещества, такие как кислота борная, натрия тетраборат, квасцы алюмокалиевые, амидопирин, кальция глюконат, растворяют в горячем растворителе или при подогревании. Растворимость кислоты борной в холодной воде составляет 1:25, в кипящей — 1:3.

Пример

Rp.: Solutionis Acidi borici 3,0—150 ml

D. S. Для полоскания.

3. Растворы крупнокристаллических веществ.

Для ускорения растворения крупнокристаллических веществ (например, натрия сульфата, магния сульфата, меди сульфата, квасцов алюмокалиевых, свинца ацетата и др.) их предварительно измельчают в ступке без растворителя или с добавлением небольшой части выписанного в рецепте растворителя.

Пример

Rp.: Solutionis Cupri sulfatis 2% — 200 ml

D. S. Для спринцеваний.

Меди сульфат достаточно хорошо растворяется в воде (растворимость составляет 1:3), однако в результате плохой смачиваемости кристаллов этот процесс проходит медленно. Для приготовления раствора по данной прописи в ступке растирают меди сульфат, добавляя постепенно 200 мл воды дистиллированной. Перемешивают до полного растворения вещества, процеживают во флакон, оформляют.

4. Растворы окислителей.

Растворы веществ, которые проявляют свойства окислителей (серебра нитрата, калия перманганата), легко разрушаются в присутствии органических веществ (например, при фильтровании).

Помимо этого, при фильтровании происходит значительная адсорбция ионов серебра — до 3 мг на 1,0 г бумаги. Причиной разрушения могут также оказаться недоброкачественная дистиллированная вода, в том числе загрязненная микрофлорой, плохо вымытая посуда. В связи с этим окислители сначала растворяют в профильтрованной воде, а при необходимости фильтруют через стеклянный фильтр № 1 или 2. Замечено, что с уменьшением концентрации растворов разрушение окислителей снижается, особенно если фильтры и вату предварительно промыть горячей водой. Так, концентрация 1%-ного раствора серебра нитрата при соблюдении таких условий практически не меняется. Одним из важнейших условий получения устойчивых растворов окислителей является применение свежеприготовленной воды дистиллированной, очищенной от органических веществ и хлоридов. Постоявшая вода часто обладает хорошо выраженной восстановительной способностью вследствие содержания микрофлоры и продуктов ее жизнедеятельности.

Пример

Rp.: Solutionis Argenti nitratis 0,12 — 180 ml

D. S. Для полоскания.

Для приготовления раствора серебра нитрата это вещество в прописанном количестве растворяют в профильтрованной воде. При необходимости полученный раствор профильтровывают через стеклянный фильтр № 1 или через ватный тампон, тщательно промытый горячей водой дистиллированной. Отпускают во флаконах темного цвета в опечатанном виде с этикеткой «Обращаться с осторожностью». Растворы серебра нитрата с концентрацией выше 2% отпускаются только в руки врача или по его доверенности. Аналогично готовят разбавленные растворы калия перманганата. Для отпуска раствора нужна склянка из темного стекла.

Пример

Rp.: Solutionis Kalii permanganatis 1:4000 500 ml

D. S. Для полоскания горла.

Для приготовления концентрированных растворов калия перманганата необходимо иметь в виду то, что он плохо растворяется в холодной воде (1:18), поэтому вещество предварительно растирают с горячей водой (при этом растворимость его резко повышается — 1:3,5). Кроме того, концентрированные растворы калия перманганата нуждаются в освобождении от двуокиси мар-

ганца, которая почти всегда присутствует в составе препарата и катализирует его разложение под влиянием света. Для удаления двуокиси марганца используют длительное отстаивание раствора и сливание его с осадка. В аптечной практике эту операцию чаще всего проделывают при помощи стеклянного фильтра.

Пример

Rp.: Solutionis Kalii permanganatis 5‰ — 50 ml

D. S. Для смазываний.

В мерную колбу вместимостью 50 мл наливают 10—15 мл горячей процеженной воды, а в ступку кладут 2,5 г калия перманганата, который затем осторожно растирают с 5—10 мл приготовленной горячей воды и сливают в колбу. Объем раствора в колбе доводят до 50 мл, после чего раствор готов к отпуску. Если прописанная концентрация калия перманганата в растворе менее 1%, то препарат растворяют без растирания в ступке с водой. Отпуск растворов калия перманганата осуществляется в темных флаконах во избежание активации процесса восстановления препарата под действием света.

5. Растворы труднорастворимых веществ.

Из растворов труднорастворимых веществ возможно получение легкорастворимых соединений.

Так, растворимость кристаллического йода в воде составляет 1:5000, однако такой раствор не находит применения в медицинских целях.

Насыщенный раствор йода, получаемый настаиванием препарата с водой, имеет буроватую окраску и иногда служит реактивом. Для получения более концентрированных растворов используют способность йода образовывать легкорастворимые комплексные соединения с калия или натрия йодидами.

В медицинской практике наиболее распространены растворы Люголя для внутреннего (в концентрации 5%) и наружного (в концентрации 1%) применения.

Получение водных растворов йода такой концентрации основано на образовании легкорастворимых комплексных соединений йода с йодидами щелочных металлов:

Пример

Rp.: Solutionis Lugoli 20 ml

D. S. Для смазывания десен.

Этот раствор готовят по следующей прописи:

Rp.: Iodi 0,2

Kalii iodidi 0,4

Aquae destillatae 20 ml

M. D. S. Наружное.

В процессе изготовления раствора Люголя существенным условием является растворение йода в возможно концентрированном растворе йодида, т. е. растворение смеси йода и йодида металла в предельно малом количестве воды. При несоблюдении этого принципа скорость растворения йода уменьшается. В большинстве случаев растворение производят в фарфоровой ступке. Взвешивание йода должно осуществляться по возможности быстро во избежание воздействия его паров на коромысло весов. Для удаления остатков препарата чашку ручных весов следует тщательно вытереть кусочком ваты или бумажной салфетки, смоченным крепким спиртом. Необходимо помнить, что взвешивать йод на металлических чашках весов нельзя; для этих целей рекомендуется использовать кусочек пергаментной бумаги. Наиболее целесообразным является помещение йода и калия йодида в подставку и добавление к ним сначала около 1,5 мл воды. После растворения йода (что происходит практически сразу) раствор доливают до нужного объема водой. Во избежание порчи дистиллированной воды в результате загрязнения ее парами йода доливание раствора водой должно производиться из отдельной тары. После изготовления раствора йода процеживают через небольшой комок промытой ваты или стеклянные фильтры. Как уже отмечалось, фильтрование через бумагу не рекомендуется, так как последняя адсорбирует много йода. Отпуск йодных растворов производят в посуде оранжевого стекла, так как в присутствии воды и под действием света йод разлагается. Флаконы укупоривают резиновыми или парафинированными пробками (так как корковые пробки быстро разрушаются). Ртутный диодид также почти нерастворим в воде. Однако иногда его назначают внутрь в виде растворов, содержащих до 0,07% действующего вещества.

Для получения таких растворов пользуются тем, что ртутный диодид образует легко растворимые комплексные соли с йодидами щелочных металлов.

Пример

Rp.: Hydrargyri diiodidi 0,12

Kalii iodidi 6,0

Aq. destillatal. 180 ml

M. D. S. Внутреннее.

В данном примере для ускорения процесса изготовления раствора ртути дийодида необходимо обработать его возможно концентрированным раствором йодида калия. Для приготовления раствора в чистую подставку отвешивают калия йодид и ртути йодид, добавляют немного воды (2—3 мл). После полного растворения всех крупинок ртути дийодида доливают воду до необходимого количества. Готовый раствор процеживают через вату в тару из темного стекла, проверяют чистоту раствора, опечатывают. Ртутный дихлорид (сулема) применяется как антисептическое средство в виде 0,1—0,2%-ного раствора. Это вещество медленно растворяется в холодной воде (1:18,5), а при нагревании растворимость его повышается до 1:3. В некоторых случаях при изготовлении раствора сулемы используют ее свойство образовывать легкорастворимые комплексы с натрием хлоридом, который понижает гидролиз ртути дихлорида, повышает устойчивость раствора и уменьшает раздражение тканей вследствие снижения кислотности. Отвешивают ртутный дихлорид как препарат списка А на особых весах, используемых только для определения массы ртути дихлорида. Кроме того, для приготовления раствора ртути дихлорида применяется отдельная посуда, которую немедленно после его изготовления моют и убирают на место. При использовании раствора сулемы в качестве дезинфицирующего средства его готовят путем растворения равного по массе количества ртути дихлорида и натрия хлорида. Полученный раствор окрашивают эозином.

Пример

Rp.: Solutionis Hydrargyri dichloridi 1,0:1000 — 300 ml

D. S. Для дезинфекции.

В небольшом количестве воды (10—15 мл) растворяют 0,3 г ртути дихлорида и 0,3 г натрия хлорида. Затем добавляют остальную воду, процеживают в склянку для отпуска, куда добавляют 3—5 капель раствора эозина. Флакон с раствором сулемы опечатывают и снабжают этикетками «Яд», «Обращаться с осторожностью» и изображением черепа со скрещенными костями. Помимо этого, на этикетке должны быть указаны название, концентрация и назначение раствора.

Еще одно труднорастворимое вещество — осарсол. Он очень мало растворим в воде, но хорошо растворяется в растворах едких щелочей и в растворе натрия гидрокарбоната.

Пример

Rp.: Osarsoli 1,5

Iodi 0,06

Kalii iodidi 0,3

Natrii hydrocarbonatis 4,0

Glycerini 15,0

Aquae destillatae 15 ml

M. D. S. Для влагалищного обтирания.

При изготовлении раствора по данной прописи возможна реакция нейтрализации, поэтому сначала растворяют натрия гидрокарбонат в воде и только потом к раствору дробными порциями добавляют осарсол при постоянном помешивании. Калия йодид и йод кристаллический растворяют в нескольких каплях воды, добавляют глицерин и затем приготовленный раствор осарсола. Перемешивают, оформляют. Отпуск растворов осарсола производят в соответствии с требованиями нормативной документации для веществ списка А.

Растворы фурацилина также в связи с плохой растворимостью готовят при нагревании в концентрации 1:5000. Если врач в рецепте специально не указал растворитель, то для этих целей применяют 0,9%-ный раствор натрия хлорида, который уменьшает раздражающее действие фурацилина.

Пример

Rp.: Solutionis Furacilini 1,0:5000 — 200 ml

D. S. Для полосканий.

При изготовлении раствора по данной прописи 0,04 г фурацилина и 1,8 г натрия хлорида растворяют в дистиллированной воде при нагревании. Процесс осуществляют в колбе или эмалированной посуде. Оформляют к отпуску.

Темисал представляет собой смесь натрия теобромината и натрия салицилата. Свежеприготовленный темисал легко растворим в воде, освобожденной от углекислоты. В результате образуются щелочные растворы, связывающие двуокись углерода. Некачественный темисал, поврежденный действием двуокиси углерода, растворим в горячей воде, однако при охлаждении раствора выделяет нерастворимый осадок теобромина.

Пример

Rp.: Themisali 4,0

Aq. Menthae

Aq. destillata aa 60 ml

M. D. S. Раствор темисала.

При изготовлении растворов темисала необходимо использовать только воду, не содержащую углекислоту (свежую или прокипяченную). В этом случае качественный препарат растворяется без затруднений. Если же темисал полностью в воде не растворился, его заливают полуторным количеством свежeproкипяченной горячей воды, полученный раствор охлаждают. Выпавший осадок, который представляет собой теобромин, растворяют путем осторожного и медленного прибавления (по каплям) 15%-ного раствора едкого натра. Готовый раствор разбавляют до требуемой концентрации свежей водой, процеживают, отпускают в плотно закупоренной стеклянной таре с этикеткой «Перед употреблением взбалтывать».

6. Насыщенные растворы.

Иногда в качестве лекарственных препаратов применяют насыщенные растворы различных веществ (например, насыщенный раствор натрия гидрокарбоната, применяемый в виде ушных капель). Самым простым способом приготовления насыщенных растворов является длительное настаивание растворителя с избытком растворяемого вещества при периодическом помешивании смеси. Так приготавливают, например, известковую воду (насыщенный раствор кальция гидроксиды), гипсовую воду и др. Однако данный метод занимает много времени и поэтому неудобен для приготовления насыщенных растворов по рецептам. Другой вариант приготовления насыщенных растворов заключается в растворении в горячем растворителе исходного вещества, взятого в количестве, превышающем предел его растворимости. Готовый раствор охлаждают, при этом происходит кристаллизация избытка растворенного вещества, который в дальнейшем отфильтровывают. Недостатком такого метода является то, что раствор получается в некоторой степени пересыщенным, а при хранении часть растворенного вещества все же медленно выделяется в виде кристаллов. Для термолабильных веществ этот способ непригоден. Наиболее распространенным способом быстрого приготовления насыщенных растворов, пригодным в том числе и для термолабильных веществ, является 10—15-минутное растирание в ступке исходного вещества, взятого в небольшом (примерно на 0,3—0,5 г) избытке с растворителем при комнатной температуре. Нерастворившийся остаток отфильтровывают.

7. Растворы, содержащие газообразные лекарственные вещества.

Растворы лекарственных препаратов, содержащие газообразные вещества (углекислый газ), называются микстурами-сатурациями (или просто сатурациями — *saturationes*). Эта лекарственная форма была предложена еще в начале XVII в. Как правило, сатурации изготавливают из натрия и калия карбонатов и гидрокарбонатов, а также органических кислот (например, винной, лимонной или уксусной). При взаимодействии этих веществ в присутствии воды образуются соответствующие соли и выделяется углекислый газ.

Пример

Rp.: Natrii carbonatis crystallisati 5,0

Kalii carbonatis 1,0

Acidi tartarici q. s. ad reactionem paululum acidatis

Aq. destill. 200,0

M. D. S. Внутрь.

Технология приготовления растворов с газообразными веществами, в том числе и по приведенной прописи, заключается в следующем: в толстостенную склянку или бутылку отмеривают холодную дистиллированную воду, растворяют в ней указанную в рецепте соль. Затем в полученный раствор маленькими порциями добавляют необходимое количество кислоты и легкими вращательными движениями перемешивают. Готовые сатурации тщательно укупоривают, оформляют к отпуску. Сатурации, содержащие избыток углекислого газа, приготавливаются несколько иначе.

Пример

Rp.: Magnesii sulfatis 10,0

Acidi tartarici 2,5

Natrii hydrocarbonatis q. s. ad saturationem

Sirupi Cerasi 15,0

Aq. destill. ad 200,0

M. D. S. Внутрь.

Для приготовления данной сатурации на дно толстостенной склянки емкостью 250 мл помещают натрия гидрокарбонат, на который наливают концентрированный раствор магния сульфата (в 10—12 мл воды). Поверх образовавшегося солевого затвора осторожно наслаивают раствор винной кислоты в остальной части

воды, а на него — вишневый сироп. Отпускную стеклянную тару немедленно закупоривают и только после этого содержимое смешивают легким вращательным движением. Полученную сатурацию отпускают с этикеткой «Хранить в прохладном месте». В последнее время сатурации в аптеках готовят крайне редко. Вместо них используют природные сатурации — минеральные воды, которые по своим солевым компонентам отличаются значительно большим разнообразием.

Неводные растворы

Кроме водных растворов, в технологии лекарственных средств широко используются спиртовые, глицериновые, масляные, силиконовые и другие неводные растворы. Неводные растворы представляют собой гомогенные дисперсные системы, структурными единицами в которых являются ионы и молекулы. Для приготовления таких растворов используются неводные растворители, что обусловлено главным образом тем, что многие лекарственные вещества не растворяются в воде. В большинстве случаев неводные растворы используют для наружного применения (например, для смазывания слизистых оболочек, кожных покровов, примочек, ингаляций, полосканий, промываний, капель для носа и уха, втираний). Значительно реже они применяются внутрь. Так же, как и к водным, к ним предъявляются определенные требования. Неводные растворы должны соответствовать медицинскому назначению для достижения необходимого лечебного эффекта, не содержать механических включений, быть стабильными при хранении. В состав этой группы растворов входят различные лекарственные вещества, однако в основном это антисептики, местные анестетики, противомикозные, антибактериальные, противовоспалительные и болеутоляющие средства. С технологической точки зрения неводные растворители делят на две группы: летучие растворители (спирт этиловый, хлороформ, эфир, бензин, скипидар и др.) и нелетучие растворители (жирные масла, жидкий парафин, глицерин, димексид, полиэтиленоксиды, эсилон и др.). Помимо этого, в настоящее время применяют также комбинированные растворители (этанол с глицерином, глицерин с димексидом, водой и др.). Преимуществами их являются возможность сочетания в одной лекарственной форме нескольких действующих веществ с различной растворимостью, использование неводных растворителей одновременно в качестве лечебных средств. Неводные растворы просты в изготовлении, разнообраз-

ны по способам назначения, более стабильны при хранении, чем водные. Качество неводных растворов и выбор технологических приемов их изготовления зависят главным образом от физико-химических свойств растворителей. Неводные растворители отличаются друг от друга химической структурой, наличием и количеством функциональных групп, диэлектрической проницаемостью, различной растворяющей способностью по отношению к лекарственным веществам и, как следствие, различной стабильностью, степенью химической и фармакологической индифферентности. Несмотря на столь большое разнообразие, все они отвечают требованиям, предъявляемым к растворителям лекарственных препаратов. В отличие от большинства водных, при приготовлении неводных растворов во флакон помещают сначала растворяемое вещество (в случае, если вещество рыхлое и объемистое, то с этой целью используют сухую воронку), а затем растворитель. Процеживание неводных растворов производят лишь в самом крайнем случае через маленький ватный тампон при помощи воронки, прикрытой стеклянной пластинкой или часовым стеклом. Особенно нежелательно процеживание эфирных растворов, так как потери эфира особенно велики. В случае, если процеживание все же необходимо, то после его осуществления раствор следует взвесить и восполнить убыль путем добавления чистого эфира. Тара должна быть обязательно сухой, так как вода плохо смешивается с органическими растворами (кроме спирта и глицерина), изменяет их растворяющую способность и часто ускоряет порчу большинства растворителей (эфира, хлороформа и др.).

Растворители

Летучие растворители

Этанол (Spiritus aethylicus, Spiritus vini), или спирт этиловый C_2H_5OH , в аптечной практике применяют в виде водно-спиртовых растворов различной крепости. Концентрацию их выражают в объемных процентах, которые показывают количество (мл) чистого этанола в данном растворе при температуре 20 °C. Наиболее часто применяют 95%, 90%, 70% и 40%-ный этиловый спирт. При отсутствии в рецепте точных указаний на концентрацию растворителя применяют всегда спирт этиловый 90%-ный. Этанол — это прозрачная, бесцветная, легкоподвижная, летучая жидкость с характерным спиртовым запахом и жгучим вкусом, температу-

рой кипения 78°C. Получается он в результате брожения крахмалсодержащего сырья (главным образом картофеля и зерна). После очистки от различных примесей и укрепления путем применения специальной технологии (ректификации) получают спирт нужной концентрации. Этанол хорошо растворяет неполярные вещества (органические кислоты, масла эфирные, масла жирные, камфору, ментол, йод, танин, левомицетин и др.). Характерно, что растворяющая способность этилового спирта во многом зависит от его концентрации. Например, масло касторовое очень легко растворяется в безводном (100%-ном) этаноле, в 85%-ном этаноле растворяется около 10% касторового масла, в 70%-ном — только 1%, а в 40%-ном этиловом спирте масло касторовое практически не растворяется. Этанол хорошо смешивается с эфиром, хлороформом, ацетоном, водой, глицерином. Однако, несмотря на это применение этанола в качестве растворителя ограничено в связи с его фармакологической неиндифферентностью, способностью к окислению, дегидратирующими свойствами. При смешении спирта этилового с водой наблюдается разогревание смеси и уменьшение ее объема по сравнению с суммой объемов веществ, составляющих смесь (так называемое явление контракции). Уменьшение объема зависит от соотношения в смеси объемов спирта и воды. В связи с этим при получении водно-спиртовых растворов необходимой концентрации необходимо проведение предварительных расчетов по соответствующим формулам или с применением специальных таблиц. Как растворитель этиловый спирт находит широчайшее применение в фармацевтической технологии (в основном при приготовлении растворов для наружного и внутреннего использования, а в некоторых случаях при изготовлении инъекционных лекарственных средств). Учет спирта ведется по массе. Спиртовые растворы, начиная с концентрации 15—20%, обладают выраженными бактериостатическими и бактерицидными свойствами, что позволяет применять их в целях дезинфекции посуды, хирургического инструментария, рук и т. д. В фармакологическом отношении спирт является представителем группы веществ наркотического действия. Поэтому при изготовлении спиртовых растворов необходимо учитывать возможное его взаимодействие с компонентами лекарственной формы и существенное влияние на процессы абсорбции препарата при любых способах введения. Это является немаловажным моментом, так как может существенным образом изменить характер кинетики лекарственных веществ в присутствии спирта, их биологиче-

скую доступность и, следовательно, терапевтическую эффективность. Спирт этиловый летуч и легко воспламеняется, поэтому его хранят в хорошо укупоренных емкостях (для предупреждения испарения) в прохладном месте и вдали от огня.

Хлороформ (Chloroformium), или трихлорметан CHCl_3 , представляет собой бесцветную, прозрачную, подвижную, летучую жидкость с характерным запахом и сладким жгучим вкусом. Это вещество хорошо растворимо в органических растворителях (этаноле, эфире, жирных маслах), но малорастворимо в воде и не смешивается с глицерином. В хлороформе хорошо растворяются лекарственные вещества, нерастворимые или малорастворимые в воде (кислота бензойная, бутадиион, камфора, левомецитин, хлорбутанолгидрат, ментол и др.). Хлороформ обладает наркотическими и дезинфицирующими свойствами, относится к сильнодействующим веществам (список Б). В связи с этим его применение ограничено: в неводных растворах трихлорметан обычно прописывают в комбинации с каким-либо основным растворителем (например, этанолом, маслами жирными и др.). Хлороформ дозируют по массе, хранят в хорошо укупоренных емкостях, в прохладном месте, защищенном от света.

Эфир медицинский (Aether medicinalis), или эфир диэтиловый $\text{C}_2\text{H}_5\text{—O—C}_2\text{H}_5$, представляет собой бесцветную, прозрачную, подвижную, легковоспламеняющуюся летучую жидкость со своеобразным запахом и жгучим вкусом. Эфир хорошо смешивается с этанолом, маслами жирными, маслами эфирными; растворимость в воде составляет 1:12. В нем растворяются те же лекарственные вещества примерно в той же концентрации, что и в хлороформе. Эфир медицинский обладает наркотическими свойствами и относится к списку Б. Для изготовления неводных растворов его применяют достаточно редко и только в комбинации с другими растворителями. Дозируют по массе. В фармацевтической практике применяется только эфир, удовлетворяющий требованиям Государственной фармакопеи в отношении чистоты и окраски. В качестве вспомогательного вещества эфир находит применение в самых различных фармацевтических процессах (при извлечении, растворении, облегчении измельчения ряда твердых лекарственных веществ и т. д.), а также при изготовлении лекарственных форм главным образом для внутреннего и наружного применения. Наиболее часто эфир используют в технологии некоторых настоек и экстрактов, а также в производстве коллодия, который является спиртоэфирным раствором коллоид-

сила. Он обладает одним характерным свойством — способностью к высыханию с образованием тонкой прозрачной пленки. В связи с этим коллодий применяется для закрепления хирургических повязок и покрытия небольших ран. При смешивании 94 частей коллодия и 3 частей масла касторового получается коллодий эластичный, используемый в основном для изготовления мозольных жидкостей. При работе с эфиром необходимо строго соблюдать правила техники безопасности, так как он легко воспламеняется, а смесь его паров с воздухом взрывоопасна. Хранят эфир медицинский в хорошо укупоренных емкостях из оранжевого стекла, в прохладном и защищенном от света месте, вдали от огня.

Нелетучие растворители

Глицерин (Glycerinum) C_3H_5OH — бесцветная, прозрачная, вязкая сиропообразная жидкость со сладким вкусом, без запаха. В фармацевтической практике применяют в основном 86—90%-ные водные растворы глицерина с различной относительной плотностью (от 1,224 до 1,235), так как безводный (100%-ный) глицерин очень гигроскопичен и обладает раздражающими свойствами. Кроме того возможно применение глицерина чистого или дистиллированного I сорта также при разбавлении его водой до вышеупомянутой относительной плотности.

Для расчета необходимого количества чистого глицерина и воды используют следующую формулу:

$$M = X \times (A / B) \times (B - 1) / (A - 1),$$

где M — количество глицерина дистиллированного, г;

X — количество глицерина разведенного, г;

A — плотность глицерина дистиллированного, г/мл;

B — плотность глицерина разведенного, г/мл;

1 — плотность воды.

Количество воды для разведения глицерина можно подсчитать так:

$$Y = X - M,$$

где Y — количество воды, мл;

M — количество глицерина дистиллированного, г;

X — количество глицерина разведенного, г.

Например, если плотность глицерина дистиллированного составляет 1,265 г/мл, а количество — 500 г, то для получения из него глицерина медицинского плотностью 1,235 г/мл необходимо провести следующие расчеты:

$$500 = X \times (1,265 - 1,235) \times (1,235 - 1) / (1,265 - 1).$$

Отсюда $X = 550,66$ (мл).

Таким образом, для получения глицерина медицинского к 500,66 г глицерина дистиллированного необходимо добавить 50,66 мл воды (550,66 – 500). Концентрацию глицерина в аптечных условиях проверяют с помощью рефрактометра, при этом показатель преломления 86—90%-ного глицерина равен 1,4524—1,4584. Глицерин во всех соотношениях смешивается с водой и этиловым спиртом, однако почти не растворяется в эфире и жирных маслах. В глицерине легко растворяются кислота борная, натрия тетраборат, хлоралгидрат, натрия гидрокарбонат, атропина сульфат, танин, калия йодид, анестезин, цинка сульфат и др. Растворы глицерина в концентрации 25% и выше не подвергаются микробному обсеменению, более разбавленные растворы являются хорошей питательной средой для микроорганизмов. Обычно растворение лекарственных веществ в глицерине ведут при нагревании на водяной бане (при температуре 40—50°C).

Глицерин хранят в хорошо закупоренных емкостях ввиду высокой гигроскопичности.

Масла жирные (Olea pinguis) представляют собой смесь глицеридов высших жирных кислот (главным образом триглицериды пальмитиновой, олеиновой и стеариновой кислот). Внешне это жидкие (при комнатной температуре), прозрачные, вязкие, обычно несколько окрашенные маслянистые жидкости без запаха или со слабым характерным запахом. Жирные масла получают прессованием из семян и плодов. Причем в медицинской практике используют только масла, полученные холодным прессованием (без поджаривания семян) и в холодных прессах. Наиболее часто применяют масло миндальное (*Oleum Amygdalarum*), получаемое из семян миндаля обыкновенного (сладкого и горького), масло персиковое (*Oleum Persicorum*), получаемое из семян персика обыкновенного, масло абрикосовое (*Oleum Armeniacae*), получаемое из абрикоса обыкновенного, сливы домашней и алычи — для приготовления инъекций; масло подсолнечное (*Oleum Helianthi*), получаемое из семян подсолнечника однолетнего, масло арахисное (*Oleum Arachidis*), получаемое из семян зе-

мляного ореха (арахиса), масло кунжутное (*Oleum Sesami*), получаемое из семян кунжута индийского — для внутреннего и наружного применения, а также оливковое (*Oleum Olivarum*) масло. Все они должны отвечать показателям, определенным Государственной фармакопеей, — величине относительной плотности, кислотному числу, числу омыления, йодному числу, наличию примесей, прозрачности и другим физико-химическим свойствам. Масла жирные не смешиваются с водой, малорастворимы в этаноле, легкорастворимы в эфире и хлороформе. В основном они применяются в качестве растворителей таких неполярных и малополярных веществ, как камфора, ментол, кислота бензойная, фенол, тимол, некоторые витамины, ртути йодид, алкалоиды и т. д. Широкое распространение масла растительные получили также в технологии линиментов, мазей, а также некоторых инъекционных растворов. Положительными свойствами жирных масел являются их биологическая безвредность и фармакологическая индифферентность. Однако эти вещества как растворители имеют ряд серьезных недостатков: они обладают невысокой химической стабильностью, быстро прогоркают, приобретая неприятные вкус и запах. Свет, кислород воздуха, а также влага и различные микроорганизмы усиливают эти процессы. Кроме того, применение жирных масел в качестве вспомогательных веществ (растворителей, формообразователей и т. д.) может привести к нарушению стабильности препарата в лекарственной форме, а также к изменению его фармакокинетических характеристик. Как правило, в присутствии жирных масел замедляются процессы гидролитической деструкции лекарственных веществ и абсорбции в организме. Масла жирные хранят в хорошо закрытых, наполненных доверху стеклянных емкостях и металлических упаковках, в прохладном и защищенном от света месте.

Масло вазелиновое, или парафин жидкий (Oleum Vaselinei, Paraffinum liquidum), является продуктом переработки нефти и представляет собой смесь предельных углеводородов с содержанием атомов углерода от 10 до 15. Внешне это бесцветная, прозрачная, вязкая, маслянистая жидкость, без вкуса и запаха. Масло вазелиновое химически инертно, нерастворимо в воде и этаноле, во всех соотношениях смешивается с эфиром, хлороформом, маслами растительными, кроме касторового. По растворяющей способности масло вазелиновое практически не отличается от растительных масел, за исключением плохой растворимости тех

лекарственные веществ, в молекуле которых содержатся спиртовые, фенольные и другие полярные группы. В нем в различной степени растворяются многие лекарственные вещества (например, йод, фенол, тимол, камфора, йодоформ, бензойная кислота, атропин и т. д.). В медицинской практике используется масло вазелиновое специальной очистки, удовлетворяющее требованиям ГФ в отношении содержания возможных примесей (воды, твердого парафина, органических веществ, сульфидов и др.).

Существенным недостатком вазелинового масла является то, что оно, всасываясь через кожу и слизистые оболочки, замедляет резорбцию лекарственных веществ, в значительной мере препятствует газо- и теплообмену. Ввиду перечисленных отрицательных качеств масло вазелиновое при изготовлении неводных растворов применяют гораздо реже, чем масла растительные. В основном оно применяется в качестве слабительного средства (для приема внутрь) или для приготовления ряда лекарственных форм для наружного использования (как то капли, мази). Хранят масло вазелиновое в закрытых стеклянных емкостях, в защищенном от света месте.

Димексид (Dimexidum), или диметилсульфоксид $\text{SO}(\text{CH}_3)_2$, представляет собой серосодержащее органическое соединение, в молекуле которого один атом кислорода замещен двумя метильными группами. Это бесцветная прозрачная жидкость или очень гигроскопичные бесцветные кристаллы со слабым специфическим запахом, напоминающим запах чеснока, жгучим вкусом. Диметилсульфоксид достаточно хорошо смешивается с этанолом, ацетоном, глицерином, хлороформом, эфиром, маслом касторовым и водой (с последней во всех соотношениях; при соотношении 2:1 образует гидрат, что сопровождается значительным выделением тепла). За счет высокой полярности (диэлектрическая постоянная равна 49,0 при температуре 25°C) и способности образовывать ассоциаты легко растворяет лекарственные вещества различной химической природы. В нем хорошо растворяются пенициллин, левомицетин, норсульфазол, бутадион, ацетилсалициловая кислота, фуразолидон, фарагин, гидрокортизон, различные краски, пигменты и газы. В растворах диметилсульфоксида, как правило, меняются стабильность препарата и его абсорбционные свойства. Димексид быстро проникает через поврежденные ткани, способствуя скорой доставке лекарственных веществ, оказывает обезболивающее, противовоспалительное, жаропонижающее

и антибактериальное действие. При этом нередко меняется не только фармакокинетика лекарств, но может иметь место потенцирование действия препарата. Благодаря этим качествам, сочетающимся с биологической безвредностью, димексид получил широкое распространение в технологии различных лекарственных форм — эмульсий, линиментов, мазей и др. Хранят димексид в плотно закрытых емкостях, при комнатной температуре и в защищенном от света месте.

Бензилбензоат (Benzylly benzoas) — бесцветная маслянистая жидкость с легким приятным запахом и резким вкусом, хорошо смешивающаяся с жирными маслами, этиловым спиртом и эфиром, плохо растворимая в воде и глицерине. Бензилбензоат достаточно хорошо растворяет многие препараты, трудно- или нерастворимые в обычных растворителях (например, амид липоевой кислоты, тетураме). При соблюдении определенных условий после смешения растворов этих препаратов в бензилбензоате с другими растворителями, чаще с жирными маслами, растворы сохраняют свою стабильность. Бензилбензоат входит в состав сложного растворителя для приготовления некоторых инъекций. Хранят бензилбензоат в плотно закупоренной таре, в защищенном от света месте.

Пропиленгликоль (Propylenglycolum) представляет собой прозрачную, вязкую, бесцветную жидкость сладковатого вкуса. Хорошо смешивается с этанолом и водой, не смешивается с жирными маслами, способен влиять на стабильность процесса всасывания некоторых лекарственных веществ. Пропиленгликоль используется в основном для приготовления ряда инъекционных лекарственных препаратов. Вследствие гигроскопичности пропиленгликоль рекомендуется хранить в плотно закрытой таре.

Полиэтиленоксид-400 (Polyaethylenoxydum-400). Полиэтиленоксид-400 $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_9\text{—OH}$ является продуктом полимеризации этиленоксида в присутствии воды. Представляет собой бесцветную, прозрачную, вязкую, гигроскопичную жидкость со слабым характерным запахом и сладковатым вкусом. ПЭО-400 хорошо растворяется в воде, этаноле, хлороформе, практически не растворяется в эфире. Достаточно легко растворяет лекарственные вещества, мало- и труднорастворимые в воде (например, кислоту бензойную и салициловую, анестезин, камфору

и др.). Характерно, что водные растворы этого полиэтиленоксида резко увеличивают растворимость некоторых веществ (фурацилин в 26⁰ -ном растворе ПЭО-400 растворяется в 25 раз лучше, чем в воде дистиллированной). Препарат обладает доказанной биологической безвредностью и антимикробной стабильностью. За счет высокой осмотической активности ПЭО-400 нашел широкое применение при изготовлении растворов, предназначенных для обработки гнойной раневой поверхности. Следует помнить, что все полиэтиленоксиды, в том числе и ПЭО-400, несовместимы с такими лекарственными веществами, как фенол, амидопирин, резорцин, танин, тимол и др.

Эсилон-4 и эсилон-5 (*Aesilonum*) являются представителями силиконовых полимеров. Это этиленсилоксановые жидкости, состоящие преимущественно из смеси полимеров линейной структуры. Эсилон-ы во всех соотношениях смешиваются с эфиром, хлороформом, маслами вазелиновым и растительными. С водой, этиловым спиртом и глицерином не смешиваются. Растворимость в них неполярных лекарственных веществ в значительной степени зависит от вязкости силиконового полимера. Так, ментол, камфора и фенол растворяются в эсилоне-4 в соотношении 1:4, а в эсилоне-5 в соотношении 1:10. Эсилон-4 и эсилон-5 применяют в качестве защитных средств для кожи в форме примочек, лосьонов, кремов и т. д. (см. табл. 11).

Таблица 11

**Растворимость некоторых лекарственных веществ
в неводных растворителях**

Лекарственные вещества	Количество растворителя, требующегося для растворения 1 г лекарственного вещества							
	Этанол 90%-ный, мл	Глицерин, г	Масла жирные, г	Масло вазелиновое, г	Димексид, г	Эсилон-4, мл	Эсилон-5, мл	ПЭО-400, г
Кислота борная	1:25,0	1:5,0	Легко-растворим		1:3,0	—		—
Кислота салициловая	1:3,5	1:62,0	1:50,0	1:70,0	1:4,0	—	—	1:3,1

Лекар- ствен- ные вещес- тва	Количество растворителя, требующегося для растворения 1 г лекарственного вещества							
	Этанол 90%- ный, мл	Глице- рин, г	Масла жир- ные, г	Масло вазели- новое, г	Димек- сид, г	Эси- лон-4, мл	Эси- лон-5, мл	ПЭО- 400, г
Анесте- зин	1:5,0	Очень мало- раство- рим	1:50,0	Умерен- но раст- ворим	1:1,0	Очень мало- раство- рим	Очень мало- раст- ворим	1:2,9
Буга- дион	1:40,0	—	—	—	1:100,0	—	—	1:23,0
Камфо- ра	1 : 1,0	—	1:5,0	1:7,1	—	1:6,0	1:10,0	1:9,0
Димед- рол	1:5,0	—	—	—	1:5,0	—	—	—
Йод	1:10,0 (95%- ного)	1:200,0	1:16,6	1:125,0	1:1,0	1:190,0	1:150,0	—
Левоми- цетин	Легко- раство- рим (95%- ный)	1:50,0 (при нагре- вании)	—	—	1:10,0	—	—	—
Ментол	1:1,0	—	1:5,0	1:5,0	1:1,0	1:4,0	1:10,0	
Ново- каин	1:8,0	—	—	—	1:9,0	—	—	1:17,2
Фенол	1:2,0	Легко- раст- ворим	1:6,6	1:150,0	—	1:60,0	1:150,0	
Резор- цин	1:1,0	Раст- ворим	1:20,0	—	—	Очень мало- раст- ворим	Очень мало- раст- ворим	—

Лекар- ствен- ные вещест- ва	Количество растворителя, требующегося для растворения 1 г лекарственного вещества							
	Этанол 90%- ный, мл	Глице- рин, г	Масла жир- ные, г	Масло вазели- новое, г	Димек- сид, г	Эси- лон-4, мл	Эси- лон-5, мл	ПЭО- 400, г
Танин	1:35,0	Раст- ворим	—	—	1:2,3	—	—	1:1,2
Тимол	1:1,0	1:3,3	1:16,6	—	—	1:260,0	1:500,0	—

Приготовление неводных растворов

Приготовление неводных растворов включает те же технологические стадии, что и приготовление водных, т. е. растворение, фильтрование, упаковку, оформление. Однако каждая из них в технологии неводных растворов имеет свои особенности, связанные прежде всего с физико-химическими свойствами растворителей. Особенностью изготовления растворов на летучих растворителях является возможность значительных потерь растворителя и соответствующее увеличение концентрации раствора вследствие его испарения. Во избежание этого нежелательно проводить такие манипуляции, как нагревание, фильтрование и процеживание. Кроме того, необходимо помнить, что этиловый спирт в высокой концентрации, а особенно эфир и бензин крайне огнеопасны. Поэтому при работе с перечисленными веществами нужно соблюдать требования техники безопасности. Спиртовые, эфирные, бензиновые, хлороформные и скипидарные растворы готовят непосредственно в хорошо закупоривающихся отпусковых флаконах.

Чаще всего при изготовлении неводных растворов на летучих растворителях используется спирт этиловый. Если в рецепте не дана его концентрация, то, в соответствии с указанием ГФ, применяют 90%-ный этанол.

Исключение составляют 5—10%-ные растворы йода, которые готовят по регламентированной прописи ГФ, а также некоторые растворы, указанные в другой нормативно-технической документации (табл. 12).

Стандартные растворы этанола

Стандартные растворы	Концентрация этилового спирта, %
Раствор иода 1 2°-ный	96°
Раствор перекиси водорода 1,5°-ный	96°
Раствор кислоты салициловой 1 2°-ный	70°
Раствор кислоты борной 0,5°-ный, 1°- ный, 3°-ный, 5°-ный	70°
Раствор метиленового синего 1°-ный	60°

В аптеки обычно поступает этанол в концентрации не ниже 95—96%, поэтому для получения более разбавленных растворов к нему добавляют воду. Этот процесс может сопровождаться явлением контракции (т. е. уменьшением объема полученной смеси по сравнению с суммарным объемом исходных жидкостей) вследствие образования спиртогидратов, а также выделением тепла и повышением температуры смеси. Например, при смешивании 1 л этилового спирта и 1 л воды получается всего 1,930 л раствора. В связи с этим разбавление этанола водой до нужной крепости требует проведения предварительных расчетов. Они осуществляются с помощью специальных алкоголеметрических таблиц ГФ: таблица № 3 — для получения спирта различной крепости при 20°C; таблицы № 4 и 5 показывают количество воды в миллилитрах при температуре 20 °C и спирта различной крепости, которые необходимо смешать, чтобы получить 1 л спирта крепостью 30—35°, 40—45%, 50—55°, 60—65°, 70—75%, 80—85%, 90—95%. При отсутствии данных таблиц для расчетов можно использовать следующую формулу:

$$X = Y \times B / A,$$

где X — количество исходного этанола, мл;

Y — количество этанола необходимой концентрации, мл;

A — концентрация исходного этанола,°;

B — необходимая концентрация этанола,°.

Для разведения этилового спирта рассчитанное количество этанола помещают в мерную посуду и доливают водой до нужного объема. При отсутствии необходимой мерной посуды количест-

во воды для разбавления этанола рассчитывают по алкоголеметрической таблице.

Все растворы лекарственных веществ на этаноле готовят массо-объемным методом.

Пример

Rp.: Acidi borici 0,3

Spiritus aethylici 70% — 10 ml

M. D. S. По 3 капли в ухо 3 раза в день.

В чистый сухой флакон с хорошо подобранной пробкой всыпают 0,3 г кислоты борной; туда же отмеривают 10 мл 70%-ного этилена и быстро закрывают пробкой для предотвращения улетучивания спирта. Плотную закрытую тару для ускорения процесса растворения можно поставить в теплую воду (с температурой 40—50°C). Готовый раствор оформляют к отпуску.

При изготовлении спиртовых растворов следует иметь в виду, что растворение сухих ингредиентов в этаноле сопровождается увеличением объема. Относительно незначительное количество лекарственных веществ (менее 3% от общего объема) не требует дополнительных расчетов, так как укладывается в допустимые нормы отклонения.

Пример

Rp.: Laevomycetini 0,5

Acidi salicylici 1,0

Spiritus aethylici 70% — 50 ml

M. D. S. Для протираний.

Для приготовления раствора по данной прописи необходимо учитывать летучесть этанола и снижение его растворяющей способности при разбавлении водой. Левомецетин и кислоту борную помещают непосредственно в сухой отпускной флакон, затем отмеривают 50 мл 70%-ного этанола, закупоривают и взбалтывают до растворения. В случае засорения процеживают через сухой ватный тампон. Для точного дозирования раствора с содержанием лекарственных веществ более 3% необходимо проведение предварительных расчетов количества этанола с учетом коэффициента увеличения объема (КУО) спиртовых растворов.

Пример

Rp.: Novocaini 2,0

Mentholi 3,0

Anaesthesini 1,0
Camphorae 2,5
Tinciurae Capsici 10 ml
Spiritus aethylici 100 ml
M. D. S. Для растирания.

При приготовлении данного раствора для сохранения прописанной концентрации новокаина, ментола, анестезина и камфоры, их необходимо растворить в 92,8 мл 90%-ного этанола (КУО новокаина, ментола, анестезина и камфоры в этаноле составляет соответственно 0,81, 1,10, 0,67 и 1,03 мл/г), а затем добавить 10 мл настойки перца стручкового. Кроме спирта этилового, в аптечной практике из летучих растворителей чаще всего применяют эфир медицинский, бензин, коллодий и хлороформ.

Пример
Rp.: Acidi salicylici
Acidi lactici aa 1,0
Collodii elastici 10,0
M. D. S. Мозольная жидкость.

Для изготовления данного раствора в сухой чистый флакон с хорошо пригнанной пробкой всыпают 1 г кислоты салициловой; флакон тарируют и взвешивают в него кислоту молочную, а затем коллодий. Немедленно закупоривают и слегка взбалтывают до растворения кислоты салициловой. Оформляют к отпуску.

Пример
Rp.: Iodi 0,1
Vaselini 1,0
Benzini 100 ml
M. D. S. Для смазывания.

В сухую стеклянную тару с хорошо подобранной пробкой помещают 0,1 г йода кристаллического. Сосуд тарируют и взвешивают в него расплавленный при легком нагревании вазелин, после чего отмеривают бензин. Флакон закупоривают, жидкость осторожно помещивают. При растворении йода в бензине появляется фиолетовое окрашивание раствора. Оформляют к отпуску.

Пример
Rp.: Aetheris medicinale 35 ml
Chinini dihydrochloridi 0,3
Spiritus aethylici 95% — 3 ml

Ol. Persicorum ad 60,0

M. D. S. Для клизмы.

Во флакон помещают 0,3 г хинина дигидрохлорида, тарируют, взвешивают 21,7 г масла персикового, а затем последовательно отмеривают в него спирт и эфир медицинский. Флакон немедленно закупоривают, раствор осторожно перемешивают до получения прозрачной желтоватой жидкости. Оформляют к отпуску.

Пример

Rp.: Iodi 1,0

Vaselini 5,0

Spiritus aethylici 95% — 5 ml

Chloroformii 10,0

M. D. S. Для смазывания.

Для приготовления раствора в сухой флакон из оранжевого стекла помещают йод кристаллический, тарируют и взвешивают в него расплавленный вазелин. Затем прибавляют хлороформ и, закупорив тару, растворяют в нем йод и вазелин. К полученному раствору прибавляют спирт. Оформляют к отпуску.

Иногда вышеприведенная пропись вместо вазелина содержит парафин, который требует плавления лекарства перед его применением. Этот процесс часто ведет к большим потерям хлороформа, поэтому удобно парафин заменять вазелином. В этом случае лекарство становится более удобным и не нуждается в подогревании. Изготовление растворов на нелетучих растворителях (глицерине, маслах растительных, масле вазелиновом и др.) проводят по массе, т. е. масса таких растворов складывается из суммы масс лекарственных веществ и растворителя. При этом учитывают некоторые особенности нелетучих растворителей. Так, глицерин, жидкий парафин и жирные масла обладают значительной вязкостью, поэтому диффузия и растворение в этих средах происходят медленно. Для ускорения процесса растворения в вязких жидкостях во избежание значительных потерь времени его проводят при нагревании (в случае термостабильности лекарственных веществ).

Кроме того, значительная вязкость растворов с перечисленными растворителями влечет за собой достаточно большие потери жидкостей при различных переливаниях и процеживании, поэтому растворы готовят непосредственно в отпускной таре. Процеживают такие растворы лишь в случае крайней необходимости и только через марлю или рыхлую вату. Растворы на жидком парафине и жирных маслах должны изготавливаться только в сухой

посуде, так как эти растворители не смешиваются даже с небольшим количеством воды.

Пример

Rp.: Natrii tetraboratis 2,5

Glycerini ad 15,0

M. D. S. Протирать слизистую оболочку рта.

Для изготовления раствора по данной прописи в сухой флакон помещают натрия тетраборат, тарируют на технических аптечных весах и отвешивают глицерин. Укупоривают и нагревают до полного растворения. При необходимости процеживают через рыхлый ватный тампон. Глицериновые растворы натрия тетрабората отличаются резко кислой реакцией в результате образования кислоты глицерин-борной.

Пример

Rp.: Iodi 1,0

Kalii iodidi 2,0

Aquae destill. 3,0 ml

Glycerini 4,0

M. D. S. Раствор Люголя.

Сначала во флакон из оранжевого стекла отмеривают дистиллированную воду и растворяют в ней калия йодид и йод. Затем отвешивают глицерин и взбалтывают до получения раствора. Укупоривают, оформляют. Глицериновые растворы йода иногда приготавливают путем предварительного растворения йода и калия йодида в 2—3 каплях воды.

Пример

Rp.: Iodi 10,0

Dimexidi ad 100,0

M. D. S. Для смазывания.

Во флакон из оранжевого стекла помещают 10,0 г йода кристаллического, отвешивают 90,0 г димексида. Укупоривают, оформляют к отпуску.

Пример

Rp.: Solutionis Camphorae oleosae 10% — 200,0

M. D. S. Для растирания суставов.

Для приготовления этого раствора в сухой флакон отвешивают 90,0 г масла подсолнечного, добавляют 10,0 г камфоры, уку-

поривают и подогревают на водяной бане при температуре не выше 40—50 °С до полного растворения. При необходимости процеживают через рыхлый ватный тампон. Оформляют к отпуску.

Пример

Rp.: Tannini 1,0

Glycerini 10,0

M. D. S. Для смазывания кожи.

Танин помещают в сухой флакон с заранее пригнанной пробкой, который затем тарируют и взвешивают в него глицерин. Флакон закупоривают и помещают на водяную баню с температурой 50—60°С. Время от времени жидкость взбалтывают до полного растворения вещества. Таниновые растворы имеют довольно темную буроватую окраску вследствие ассоциации молекул танина. Глицериновые растворы танина и густых экстрактов удобнее всего приготавливают смешением ингредиентов в фарфоровой чашке (не в ступке!) при помощи небольшого пестика.

Пример

Rp.: Mentholi 0,15

Ol. Vaselini 15,0

M. D. S. Для смазывания.

В сухой отпускной флакон отвешивают 15 г масла вазелинового, слегка подогревают на водяной бане и растворяют в нем 0,15 г ментола. Оформляют к отпуску.

Пример 1

Rp.: Phenoli 0,5

Ol. Helianthi ad 10,0

M. D. S. Для смазывания.

Пример 2

Rp.: Camphorae 1,0.

Ol. Persicorum 10,0

M. D. S. Ушные капли.

Для приготовления растворов по двум последним прописям растворяемые препараты помещают в сухие отпускные флаконы и тарируют. После взвешивания масел флаконы закупоривают пробками и помещают на водяную баню при температуре 40—50°С до полного растворения лекарственных препаратов. Необходимо помнить, что растворы нельзя нагревать выше указанной темпе-

ратуры, так как растворяемые вещества сильно летучи. Готовые прозрачные растворы взбалтывают и оформляют к отпуску. При изготовлении растворов, содержащих фенол, нужно помнить о некоторых его особенностях. Как правило, фенол имеется в аптеках в виде двух препаратов — кристаллического и разжиженного. Разжиженный фенол содержит до 9,09% воды и поэтому нерастворим в жирах. Такой препарат пригоден только для получения водных, глицериновых и спиртовых растворов, при этом его берут в количестве, превышающем назначенное в рецепте на 10%. Для получения масляных растворов пригоден лишь безводный (кристаллический) фенол, который обладает сильным стойким запахом, поэтому при его взвешивании чашку ручных весов нужно защищать кружком из целлофана или пергамента. Нужно помнить, что фенол ни в коем случае нельзя трогать руками, так как это вещество вызывает труднозаживающие ожоги. При необходимости можно воспользоваться пинцетом, который после применения немедленно моют и насухо вытирают. При приготовлении достаточно больших количеств раствора фенол удобнее всего взвешивать в расплавленном виде на контрольных весах. Помимо этого, нельзя отпускать смеси, содержащие жидкий парафин и фенол, так как последний в этом случае растворяется плохо и, выделяясь в виде осадка, может быть причиной серьезных ожогов, особенно опасных в наружном слуховом проходе. В технологии приготовления растворов на комбинированных растворителях необходимо учитывать такие показатели, как растворимость лекарственных веществ и свойства растворителей (летучесть, вязкость).

Кроме того, при проведении расчетов обращают внимание на различные способы дозирования некоторых растворителей (этанол, эфира, глицерина, жирных и вазелинового масел, димексида и др.).

В случае необходимости объем, вытесняемый лекарственными веществами, вычитают из объема того растворителя, который обладает наибольшей растворяющей способностью по отношению к данному лекарственному веществу.

Пример

Rp.: Acidi salicylici 1,0

Solutions Acidi borici 3% — 50 ml

Aetheris 30,0

Spiritus aethylici 70% — 50 ml

M. D. S. Для протираний.

В данной прописи содержатся вещества, обладающие различной растворимостью: кислота борная хорошо растворима в горячей воде (1:3), кислота салициловая малорастворима в воде (1:500), но легко растворима в 70%-ном этиловом спирте (1:5,5) и эфире (1:2). Среди растворителей эфир обладает наибольшей летучестью; его дозируют по массе, а воду дистиллированную и этанол — по объему.

Для приготовления раствора в сухом флаконе в 50 мл 70%-ного этанола растворяют кислоту салициловую, добавляют 3%-ный раствор кислоты борной в воде дистиллированной в количестве 50 мл. К полученной смеси прибавляют 30,0 г эфира. Укупоривают, оформляют к отпуску.

Пример

Rp.: Resorcini

Acidi salicylici aa 3,0

Camphorae 1,0

Solutionis Tannini 2% — 50 ml

Glycerini 20,0

Spiritus aethylici 50 ml

M. D. S. Смазывать пораженные участки кожи.

Как и в предыдущем, в этом примере лекарственные вещества обладают различной степенью растворимости: резорцин и танин легко растворяются в воде и этаноле, резорцин плохо растворяется в глицерине. Кислота салициловая и камфора очень малорастворимы в воде и легко растворимы в этиловом спирте, камфора трудно растворяется в глицерине. Помимо этого, при изготовлении раствора следует учитывать летучесть 90%-ного этанола, вязкость глицерина (дозируют по массе). Так как содержание лекарственных веществ в растворе составляет около 8%, количество воды рассчитывают с учетом КУО. В подставке в 47 мл воды растворяют танин и резорцин, полученный раствор процеживают. В сухом отпуском флаконе в 50,0 мл 90%-ного этанола растворяют кислоту салициловую и камфору. Растворы сливают и затем добавляют 20,0 г глицерина. Укупоривают.

Пример

Rp.: Analgini 2,0

Butadioni 0,5

Furacilini 0,3

Dimexidi 30,0

Spiritus aethylici 50 ml

M. D. S. Для смазываний.

Как известно, растворимость анальгина и фурацилина в димексиде ниже, чем в этаноле. Бутадион легко растворим в этиловом спирте и плохо растворяется в димексиде. Поэтому для изготовления раствора по данной прописи во флакон отвешивают 30,0 г димексида и растворяют в нем анальгин и фурацилин. В отдельной подставке в 50 мл 90%-ного этанола растворяют бутадион. Затем полученные растворы сливают и взбалтывают. В случае необходимости процеживают через ватный тампон. Укупоривают, оформляют к отпуску.

Растворы высокомолекулярных соединений

К высокомолекулярным соединениям (ВМС) относятся различные природные и синтетические вещества, имеющие молекулярную массу от нескольких тысяч до миллиона и более. Хотя растворы ВМС обладают свойствами, характерными для коллоидных растворов (способностью к диализу, малой диффузионной способностью и др.), их все же нельзя относить к типичным коллоидным системам в связи с тем, что в растворах ВМС растворенное вещество раздроблено до молекул, и, следовательно, эти растворы представляют гомогенные и 1-фазные системы. Молекулы ВМС чаще всего имеют линейное строение, причем длина их значительно больше поперечника. Например, длина молекулы целлюлозы равна 400—500 нм, а ширина ее — 0,3—0,5 нм. Все ВМС вследствие их большой молекулярной массы нелетучи и чувствительны к воздействию различных внешних факторов: молекулы их легко распадаются под действием самого незначительного количества кислорода и других повреждающих агентов. Большинство ВМС при повышении температуры размягчается постепенно и не имеет определенной температуры плавления. У этих веществ температура разложения ниже температуры кипения, поэтому ВМС могут находиться только в конденсированном состоянии. Свойства высокомолекулярных соединений зависят не только от величины, но и от формы их молекулы. Например, ВМС с изодиаметрическими молекулами (гемоглобина, гликогена, пепсина, трипсина, панкреатина и др.) обычно представляют собой порошкообразные вещества и при растворении почти не набухают. Их растворы не обладают высокой вязкостью даже при сравнительно больших концентрациях. ВМС с сильно асимметричными молекулами (желатина, целлюлозы и ее производных) при раство-

рении сильно набухают и образуют высоковязкие растворы. Растворение ВМС с линейной структурой состоит из двух стадий: сольватации макромолекул в результате диффузии в ВМС растворителя (при этом происходит разрушение связей между отдельными макромолекулами) и собственно растворения, заключающегося в смешении макромолекул с маленькими молекулами растворителя. Полярные группы обладают способностью гидратироваться, т. е. ориентировать молекулы воды и удерживать их. Ориентировочно карбоксильная группа удерживает 4 молекулы воды, гидроксильная — 3, кето- и альдегидная — по 2. При тепловом движении макромолекул между ними образуются зазоры, в которые легко проникают молекулы воды. Последние более подвижны, поэтому сначала происходит их диффузия внутрь молекул ВМС. При этом молекулы воды ориентируются вокруг полярных групп, гидратируя их и образуя мономолекулярный слой. Высокомолекулярные соединения при набухании увеличиваются в объеме примерно в 10—15 раз. Когда связь между молекулами ВМС ослабляется, они диффундируют в воду, образуя истинный раствор. Однако набухание не всегда завершается растворением. Очень часто после достижения известной степени набухания процесс прекращается (ограниченное набухание, обусловленное ограниченным растворением). Примером может служить набухание производных целлюлозы в воде при комнатной температуре. При изменении условий ограниченное набухание может переходить в неограниченное. Например, желатин и агар-агар, набухающие в ограниченном количестве в холодной воде, в теплой набухают неограниченно. Растворы ВМС (если они находятся в термодинамическом равновесии) являются агрегативно устойчивыми. Однако при введении больших количеств электролитов отмечается выделение ВМС из раствора в результате уменьшения их растворимости в концентрированном растворе электролита (высаливание). Этот процесс обратим: после удаления из осадка электролита промыванием или диализом ВМС снова становится способным к растворению. Высаливающее действие различных осаждающих веществ является следствием их собственной сольватации, при которой происходит затрата растворителя, ведущая к снижению растворимости ВМС. Высаливание ВМС в растворах наблюдается и при низкой температуре.

При изготовлении сложных растворов, содержащих одновременно высокомолекулярные соединения и вещества, которые обладают высаливающим действием, целесообразно делить раст-

воритель на две части и использовать одну из них для растворения высокомолекулярного соединения, а другую для веществ, оказывающих высаливающее действие. Впоследствии полученные растворы смешивают друг с другом. В случае слабой концентрации высаливающих ингредиентов высокомолекулярное соединение можно растворять (обязательно в первую очередь) в чистом растворителе, а затем к полученному раствору добавлять вещества с высаливающим действием. При обратном порядке работы, а также при растворении высокомолекулярного вещества в растворе высаливающих соединений растворение, как правило, сильно затруднено. Кроме того, под действием перечисленных выше факторов может наблюдаться явление коацервации, т. е. разделение системы на два слоя. При этом вещество дисперсной фазы не отделяется от растворителя в виде хлопьев, а вся система расслаивается на концентрированный слой полимера в растворителе и разбавленный раствор того же полимера. Под действием некоторых факторов (в основном низких температур) возможно также застудневание, или желатинирование, растворов ВМС. Переход раствора из свободнодисперсного состояния в гель сопровождается потерей текучести. Процесс желатинирования может продолжаться и в самом геле, при этом происходит разделение студня на две фазы и выделение воды.

Классификация высокомолекулярных соединений

По источникам получения ВМС бывают природными (белки, полисахариды) и синтетическими (метилцеллюлоза и ее производные, поливиниловый спирт). По способности к растворению выделяют ограниченно и неограниченно набухающие ВМС. Наконец, ВМС классифицируют по применению: лекарственные вещества (пепсин, трипсин, панкреатин) и вспомогательные вещества для приготовления различных лекарственных форм (стабилизаторы суспензий, основы для мазей, пленкообразователи и др.). В аптечной практике из природных ВМС чаще всего готовят микстуры с такими соединениями, как пепсин, растворимые экстракты, слизь крахмала. Природные ВМС являются белками. Одним из представителей этой группы веществ является протеолитический фермент желудочного сока — *пепсин*, получаемый из слизистой оболочки желудка свиньи.

Пепсин — это 1-компонентный протеолитический фермент желудочного сока. Пепсин является альбумином, имеет глобуляр-

ные молекулы, хорошо растворим в воде, его особенностью является тот факт, что он разрушается (свертывается) при нагревании, осаждается спиртом, солями тяжелых металлов, дубильными веществами. Концентрированные кислоты и щелочи мгновенно разрушают пепсин. Свет инактивирует фермент. Свою активность пепсин проявляет только в слабокислой среде, особенно в солянокислой среде. Поэтому приготавливать растворы пепсина необходимо с учетом всех этих особенностей. Протеолитическое действие пепсина активируется хлористо-водородной кислотой в концентрации от 0,1 до 0,5%.

При растворении пепсина в хлористо-водородной кислоте с концентрацией хлористого водорода более 0,5% фермент подвергается гидролизу с образованием продуктов, не оказывающих ферментативного действия. В медицинской практике применяются 2—4%-ные растворы пепсина в сочетании с соляной кислотой.

Пример

Rp.: Pepsini 3,0

Solutions Acidi hydrochloridi 2% — 200 ml

M. D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день во время еды.

В технологии растворов пепсина используют разведение кислоты хлороводородной 1:10 во избежание ее передозировки и отравления. Так как пепсин легко инактивируется в сильнокислой среде, то сначала готовят раствор кислоты (в подставке смешивают 160 мл воды дистиллированной и 40 мл концентрата кислоты хлороводородной 1:10), а затем растворяют пепсин. При необходимости процеживают раствор пепсина через рыхлый ватный тампон во флакон из оранжевого стекла. Бумагу для этих целей не используют, так как в кислой среде белок, представляющий собой амфотерное соединение, приобретает положительный заряд, а бумага, гидролизуясь, заряжается отрицательно, вследствие чего возможно явление адсорбции. Флакон оформляют этикеткой «Хранить в прохладном месте».

Следует помнить, что пепсин несовместим с солями тяжелых металлов, дубильными веществами, крепкими спиртами, вызывающими осаждение белка. Растворы пепсина необходимо хранить в прохладном и защищенном от света месте.

Панкреатин представляет собой высушенный экстракт поджелудочной железы свиней и крупного рогатого скота. Приме-

няется он в виде порошка или таблеток внутрь при расстройствах пищеварения, связанных с недостаточностью секреции поджелудочной железы. Панкреатин легко растворим в щелочных растворах. Как правило, в качестве растворителя используют раствор, состоящий из 46,9 г кислоты борной, 20 мл 1%-ного раствора едкого натра и до 2 л воды.

Желатин является смесью белковых веществ животного происхождения, продуктом частичного гидролиза коллагена, содержащегося в соединительных тканях кожи, хрящах, сухожилиях и костях животных. Изначально желатин имеет вид бесцветных или желтоватых просвечивающих гибких листочков или кусочков. При измельчении порошок желатина приобретает белый или желтоватый цвет. Препарат набухает в холодной воде, растворяется в горячей воде с образованием прозрачного раствора. При повышении температуры сшивающие связи в узлах молекулярной сетки желатинового студня разрываются, упругий желатиновый студень плавится и превращается в раствор. Теплый желатиновый раствор в любых пропорциях смешивается с водой и глицерином. При понижении температуры желатиновые растворы постепенно теряют текучесть и застудневают (при концентрации не ниже 0,7—0,9%). Плавление и застудневание желатинового раствора можно повторять неограниченное число раз. Раствор желатина как кровоостанавливающее средство применяют внутрь, для инъекций, а также в качестве основы для мазей и суппозитория.

Пример

Rp.: Solutionis Gelatinae 4% — 50 ml

D. S. По 2 ст. л. каждые 2 ч.

Для приготовления такого раствора 2,0 г желатина заливают 4—10-кратным количеством воды и оставляют на 30—40 мин. После этого добавляют остальную воду и помещают на водяную баню с температурой 60—70°C до полного растворения. Готовый теплый раствор процеживают через рыхлый ватный тампон или двойной слой марли во флакон для отпуска.

Крахмал по своей химической природе представляет собой смесь двух полисахаридов — амилозы и амилопектина. Амилоза растворима в горячей воде и образует прозрачный раствор. Амилопектин, содержание которого в крахмале составляет 10—20%, в горячей воде сильно набухает и образует вязкий нестойкий сту-

день (крахмальный клейстер). Официальными являются следующие сорта крахмала — пшеничный, кукурузный, рисовый и картофельный. Переход крахмала в раствор может происходить только при нагревании. Для предупреждения образования нерастворяющихся в воде комков крахмал вначале смешивают с холодной водой, после чего добавляют кипяток. Добавление к крахмалу больших количеств электролитов может привести к его высаливанию. При этом происходит помутнение раствора и изменение его вязкости. Для предотвращения высаливания электролиты следует добавлять к раствору полимера в виде водных растворов. Для внутреннего употребления и для клизм готовят 2%-ный раствор крахмала по массе следующего состава: 1 часть крахмала, 4 части воды дистиллированной холодной, 45 частей воды дистиллированной горячей. Для приготовления препарата в специальной чашке кипятят 45 мл воды, затем в нее при тщательном перемешивании вливают взвесь 1,0 г крахмала в 4 мл холодной воды. При необходимости массу раствора доводят до 50,0 г. Крахмальная слизь при хранении быстро выпадает в осадок и легко обсеменяется микрофлорой, поэтому флакон оформляют предупредительными этикетками «Хранить в прохладном месте» и «Перед употреблением взбалтывать».

К природным ВМС относятся *растительные экстракты*, содержащие пектиновые вещества, сахара, крахмал, слизи и другие ВМС. Это сгущенные вытяжки из растительных материалов. Они могут быть густыми и сухими. Водные растворы большинства экстрактов, особенно в летнее время, легко поражаются микроорганизмами (главным образом плесневыми и дрожжевыми грибами). Растворы экстрактов, консервированные спиртом и другими антисептиками, с течением времени мутнеют и выделяют значительный осадок. Приготовление растворов экстрактов целесообразно проводить в ступке, постепенно добавляя к экстракту воду и непрерывно перемешивая пестиком. Если в рецепте нет точного указания о форме экстракта, следует использовать густой экстракт. Необходимо помнить, что сухой экстракт красавки применяется в двойном количестве.

Пример

Rp.: Ammonii chloridi

Natrii hydrocarbonatis aa 2,0

Extracti Glycyrrhizae 5,0

Aquae destillatae 180,0

M. D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

Для приготовления раствора по данной прописи густой экстракт солодки взвешивают на небольшом кружке из пергаменты или целлофана и вместе с ним помещают в ступку. Воду в количестве около 50 мл отмеривают в подставку и понемногу при помешивании прибавляют к экстракту. Полученный раствор процеживают сквозь ватный тампон во флакон для отпуска. Ступку и пергаментный или целлофановый кружок двукратно споласкивают той же водой, которую затем сливают через ватный фильтр в тару с раствором экстракта. В остатке воды растворяют соли и также процеживают во флакон. В заключение небольшим количеством полученной микстуры ополаскивают подставку, жидкость через тот же фильтр возвращают в отпускной флакон.

Пример

Rp.: Aethylmorphini hydrochloridi 0,2

Solutionis Calcii chloridi 10% — 200 ml

Extr. Belladonnae spissi 0,15

M. D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

Двойное количество экстракта красавки растирают в ступке с водой до полного растворения и примешивают к заранее приготовленной солевой части микстуры, многократно обмывая ступку. При использовании в этом случае раствора экстракта красавки 1:2 (*Extractae Belladonnae solutium*) его добавляют к раствору солей в двойном количестве по сравнению с прописанным.

Камеди представляют собой гидрофильные растительные вещества, образующиеся при ранениях или инфекционных поражениях некоторых растений. Они, как правило, хорошо растворяются в воде с образованием вязких и клейких субстанций, обладающих высокой эмульгирующей способностью. Камеди нерастворимы в спирте. Камеди — это сложные химические соединения. Их мономерными структурными единицами являются гексозы, метилпентозы и уроновые кислоты. Слизь камеди аравийской (*Mucilago Gummi arabici*) — водный раствор камеди аравийской концентрации 1:2. Для его приготовления куски камеди взвешивают, быстро ополаскивают и помещают в марлевый мешочек, который подвешивают в сосуде с водой. К концу вторых суток происходит растворение камеди с образованием на дне сосуда слоя концентрированного клейкого раствора. Последний перемешивают

и при необходимости процеживают через холст. Раствор аравийской камеди прозрачен, без запаха, имеет желтоватую окраску, дает слабокислую реакцию. При комнатной температуре легко обсеменяется дрожжевыми и плесневыми грибами и бактериями. Стерилизованная слизь хорошо сохраняется в герметичной упаковке. ВМС природного происхождения отличаются непостоянством состава, легко подвергаются микробной порче, способны вызвать гидролиз некоторых лекарственных веществ. Для стабилизации лекарственных препаратов широко применяются ВМС, обладающие высокой эмульгирующей способностью.

Метилцеллюлоза (МЦ), натрий-карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ) образуют водные растворы различной вязкости, обладающие высокой стабилизирующей способностью. МЦ повышает вязкость, понижает поверхностное натяжение, используется как пленкообразователь для покрытия таблеток, а также как пролонгатор действия лекарственных веществ в глазных каплях. МЦ применяется в виде 3—6%-ных водных растворов, используется в основном в качестве эмульгатора, стабилизатора мазей и линиментов. Растворение метилцеллюлозы протекает быстрее и легче, если ее предварительно обработать горячей водой (с температурой 80°C), взятой в половинном количестве от объема приготавливаемого раствора. После этого жидкость оставляют на некоторое время, а затем добавляют холодную воду, перемешивают до получения однородной массы.

Натрий-КМЦ представляет собой натриевую соль простого эфира целлюлозы и гликолевой кислоты. Внешне это сероватый порошок без запаха и вкуса, набухающий, а затем растворяющийся в холодной и горячей воде. Применяется в качестве эмульгатора и стабилизатора эмульсий и мазей, а также как связывающее и разрыхляющее вещество в производстве таблеток.

Поливиниловый спирт (ПВС) — продукт гидролиза поливинилацетата щелочью или кислотой в спиртовом растворе. Используют как пролонгатор, стабилизатор и пленкообразователь.

Поливинилпирролидон (ПВП) получается путем полимеризации винилпирролидона. Препарат растворим в воде, хлороформе, дихлорэтано, циклогексано и др.

Ограниченно набухает, применяется как пролонгатор, солюбилизатор и стабилизатор.

Полиэтиленоксиды (ПЭО) — продукты полимеризации окиси этилена (этиленгликоля) в присутствии воды и едкого калия. В зависимости от степени полимеризации ПЭО могут быть жидкими, вязкими или воскоподобными веществами. Применяются в качестве растворителей, компонентов мазевых и суппозиторных основ. К синтетическим ВМС относятся довольно широко применяемые в аптечной технологии производные шестиатомного спирта сорбита и высших жирных кислот (спены).

Спены — липофильные соединения, хорошо растворимые в спирте и маслах, нерастворимые в холодной и горячей воде. Образуют эмульсию типа «вода — масло».

Твины представляют собой полиоксильные производные пенов. Они хорошо растворимы в воде и применяются для стабилизации масляно-водяных эмульсий.

Несовместимость лекарственных веществ в растворах высокомолекулярных соединений

Растворы ВМС в основном прописывают в сочетании с различными лекарственными веществами, поэтому необходимо учитывать их совместимость. Как уже было сказано, даже небольшое добавление электролитов к водным растворам указанных соединений может вызывать помутнение и изменение их вязкости. Если же к водным растворам ВМС добавить большое количество электролитов, то произойдет высаливание этих соединений. При этом чем выше гидратируемость ионов, тем сильнее их высаливающее действие.

Пример

Rp.: Solutionis Calcii chloridi 5% — 180 ml

Ext. Polygoni hydropiperis fluidi 20,0

M. D. S. По 1 ст. л. ежечасно.

В процессе приготовления такого раствора уже при разбавлении водой появляется муть (смена растворителя), а под влиянием электролита (кальция хлорида) образуется хлопьевидный осадок, прилипающий к стенкам флакона. Однако все же в большинстве случаев воздействие коагулирующего агента не бывает столь резким. При этом муть при взбалтывании микстур легко диспергируется. Высаливающее действие, помимо растворов электролитов, могут оказывать и неионизированные вещества (спирт), концентрированные растворы сахара (сиропы).

Коллоидные растворы

Коллоидные растворы (растворы защищенных коллоидов) представляют собой гетерогенные дисперсные системы с величиной частиц дисперсной фазы от 0,001 до 0,1 мкм, которые состоят из агрегатов атомов и молекул (мицелл). Мицеллы, как правило, нельзя визуально обнаружить с помощью обыкновенного иммерсионного микроскопа, но они видны через световой микроскоп в виде светящихся точек, находящихся в непрерывном движении. Поперечник частиц в золях составляет больше $1/2$ световой волны, поэтому свет не может свободно проходить через них и подвергается большему или меньшему рассеиванию. Благодаря этому коллоидные растворы характеризуются феноменом Тиндаля и кажутся, особенно в отраженном свете, опалесцирующими, мутноватыми или мутными. В отличие от истинных растворов, золи обладают очень малым осмотическим давлением, что является следствием большой относительной массы частиц. Коллоидные растворы легко проходят через стандартные фильтры, но не проникают через фильтры с очень мелкими порами. Устойчивость этих растворов обусловлена степенью дисперсности частиц, имеющих электрические заряды, а также сольватацией (гидратацией) коллоидных частиц. Адсорбируя молекулы растворителя, коллоидные частицы окружаются сольватными оболочками, препятствующими их соединению в более крупные агрегаты. Если же к золь гидрофобного коллоида прибавить небольшое количество электролита, то коллоидные частицы будут соединяться в более крупные агрегаты и оседать. Это связано с адсорбцией коллоидными частицами противоположно заряженных ионов электролита, ведущей к резкому снижению их заряда. Кроме того, укрупнению частиц способствует происходящее при этом разрушение сольватных оболочек. Повышение температуры также способствует коагуляции. Это происходит за счет снижения способности адсорбировать ионы, придающие коллоидным частицам заряд, и разрушения сольватной оболочки. Добавление высокомолекулярного вещества к золь гидрофобного коллоида значительно повышает устойчивость последнего к действию электролитов (так называемая коллоидная защита).

Это явление заключается в адсорбции высокомолекулярного вещества частицами гидрофобного, в результате чего последние окружаются гидратными оболочками, способствующими агрега-

тивной устойчивости коллоидной системы. Характерной особенностью всех коллоидных растворов является то, что под влиянием часто ничтожных причин (например, как уже упоминалось прибавления незначительного количества электролитов, нагревания, механической обработки, света, а иногда самопроизвольно без каких-либо видимых причин) коллоидные растворы подвергаются разрушению. При этом происходит самопроизвольное укрупнение частиц дисперсной фазы (старение коллоидов), что приводит к седиментации. Золь сильно мутнеет, превращается в суспензию и спустя короткое время выделяет осадок — коагулят. Иногда при коагуляции жидкие золи застывают, превращаясь в прозрачные, более или менее прочные студни — гели. В коллоидных растворах гидрофильных зольей растворение происходит при непосредственном соприкосновении частиц препарата с водой. Для некоторых коллоидных препаратов этот процесс ускоряется при растирании с частью растворителя (например, колларголом, ихтиолом). Для уменьшения длительности набухания некоторые коллоидные вещества (протаргол) насыпают тонким слоем на поверхность растворителя. Если коллоидный препарат прописан в растворе вместе с электролитом, то в первую очередь растворяют коллоидное вещество, а затем добавляют электролит, лучше в виде водного раствора. При обратном порядке действий растворение будет протекать дольше. Фильтрование коллоидных растворов через обычную фильтровальную бумагу не производят, так как последняя адсорбирует коллоидные частицы. Сам процесс фильтрации обуславливает длительный контакт фильтрующего материала с раствором, что также приводит к адсорбции веществ. Помимо этого, иногда фильтровальная бумага содержит примеси солей железа, кальция, магния и других веществ, обладающих коагулирующим действием. В связи с этим коллоидные растворы следует процеживать только при крайней необходимости и только через ватный тампон, марлю или стеклянные фильтры № 1 или 2 (что более предпочтительно). Высокая лабильность и сложность приготовления коллоидных растворов чрезвычайно ограничивают возможности их применения в качестве лекарственных препаратов.

В настоящее время практическое применение находят лишь некоторые препараты защищенных коллоидов, обладающих обратимостью и спонтанностью растворения и относительной (как правило, невысокой) устойчивостью, а также некоторые коллоидные электролиты.

Основные вещества коллоидных растворов

В фармацевтической практике применяют главным образом три вещества (ихтиол, колларгол и протаргол) в качестве антисептических, противовоспалительных, вяжущих средств для смазывания слизистой оболочки верхних дыхательных путей, промывания мочевого пузыря, гнойных ран, в глазной практике и т. д.

Ихтиол является продуктом перегонки битуминозных сланцев и представляет собой природный защищенный коллоид. Гидрофобная часть коллоида — тиофен — защищена аммониевой солью сульфоихтиоловой кислоты. Внешне ихтиол — почти черная с буроватым оттенком сиропообразная жидкость, растворимая в воде и глицерине.

Пример

Rp.: Solutionis Ichthyoli 5% — 150 ml

D. S. Для компрессов.

Для приготовления такого раствора в фарфоровую чашку или в ступку отвешивают 7,5 г ихтиола, тщательно размешивают пестиком вначале с небольшим количеством воды, а затем при непрерывном помешивании добавляют остальную воду. Готовый раствор процеживают через марлю или вату во флакон для отпуска.

Пример

Rp.: Solutionis Ichthyoli 10% — 200 ml

Kalii iodidi 5,0

M. D. S. По 2 ст. л. на клизму.

Калия йодид является электролитом и поэтому обладает коагулирующим действием. Для исключения этого действия целесообразно добавлять калия йодид в раствор ихтиола в виде водного раствора. Для приготовления раствора в фарфоровую чашку или ступку отвешивают 20 г ихтиола, постепенно при тщательном помешивании добавляют дистиллированную воду до 150 мл. Готовый раствор процеживают во флакон для отпуска. Туда же отмеривают 50 мл 10%-ного раствора калия йодида, перемешивают, оформляют к отпуску.

Колларгол — это препарат коллоидного серебра, защищенный продуктами щелочного гидролиза белка, содержит 70% серебра. При обработке водой колларгол набухает и растворяется, образуя темные, дающие щелочную реакцию, отрицательно заряженные золи, быстро подвергающиеся старению, поэтому их нельзя готовить заранее.

Растворы колларгола легко коагулируют при действии кислот и солей тяжелых металлов, замещающих натрий в защитной части коллоида на водородный или металлические катионы. Щелочи же, напротив, стабилизируют колларговые золи. Помещенный в воду колларгол быстро растворяется, образуя темно-бурую золь, обладающий в отраженном свете сильно выраженной опалесценцией.

В некоторых случаях для ускорения процесса колларгол подвергают растиранию в ступке до полного растворения.

Пример

Rp.: Solutionis Collargoli 1% — 150 ml

D. S. Для спринцеваний.

В фарфоровую ступку отвешивают 1,5 г колларгола, добавляют небольшое количество дистиллированной воды и оставляют на несколько минут для набухания. Затем добавляют при помешивании остальное количество воды. При необходимости раствор процеживают через ватный фильтр во флакон для отпуска из оранжевого стекла. Если концентрация растворов колларгола составляет менее 0,5%, то растворение можно производить непосредственно в отпускном флаконе. В него отмеривают воду, всыпают колларгол и встряхивают до полного растворения препарата.

Протаргол представляет собой коллоидный препарат окиси серебра, защищенной продуктами щелочного гидролиза белков. Содержание серебра в препарате составляет около 8%, поэтому растворению препарата предшествует более длительная по сравнению с колларголом стадия набухания. При растворении в воде протаргол образует щелочные отрицательно заряженные золи, обладающие довольно значительной устойчивостью. Со временем вследствие постепенного старения раствора количество суспендированных частиц увеличивается, а фармакологическая активность падает.

Пример

Rp.: Solutionis Protargoli 1% — 20 ml

D. S. По 2 капли 3 раза в день в обе ноздри.

Для приготовления препарата по данной прописи примерно 15 мл воды дистиллированной вносят в чашку для выпаривания. На поверхность воды осторожно тонким слоем насыпают 0,2 г протаргола и оставляют для набухания на 10—15 мин. Жидкость не ре-

комендуется взбалтывать или встряхивать, так как при этом протаргол слипается, образуемая при встряхивании пена обволакивает частички протаргола, вследствие чего затруднится процесс его растворения. Готовый раствор процеживают через ватный тампон, который промывают оставшимся количеством дистиллированной воды (до 20 мл). Растворы протаргола готовят *ex tempore*, отпускают во флаконах из темного стекла, так как при действии света окись серебра в протарголе разрушается, превращаясь в металлическое серебро, и растворы быстро темнеют. Протаргол несовместим с солями тяжелых металлов (образует нерастворимые альбуминаты), с солями алкалоидов и азотистых органических оснований (выделенные основания выпадают в осадок). Помимо защищенных коллоидов, к группе коллоидных растворов относят коллоидные электролиты (полуколлоиды). Они представляют собой комплексы ассоциированных молекул, имеющих небольшое количество (1—2) ионогенных групп. В растворах полуколлоиды характеризуются наличием равновесия между мицеллами и индивидуальными молекулами или ионами. Ассоциация молекул в водных растворах коллоидных электролитов происходит благодаря действию межмолекулярных сил взаимодействия между углеводородными цепями молекул или ионов электролита. Размеры ассоциатов определяются силами электростатического отталкивания между сближенными ионогенными группами, концентрацией раствора, величиной pH, температурой и наличием электролитов. В растворах коллоидных электролитов могут отмечаться явления высаливания, коагуляции и студнеобразования при действии солей и изменениях pH. К числу коллоидных электролитов принадлежат мыла и синтетические детергенты, дубители, красители (например, анилиновые). Многие основания алкалоидов в водных растворах также являются типичными коллоидными электролитами.

Пример

Rp.: Tannini

Glycerini aa 4,0

Solutionis Iodi spirituosae 10% — 1,0 ml

Aquae destillatae ad 30,0

M. D. S. Для смазывания зева.

Для приготовления полуколлоидного раствора танин растворяют в 21 мл воды, при этом высокая концентрация раствора танина способствует ассоциированию его молекул. Раствор йода в фарфо-

ровой чашке смешивают с глицерином. Полученную смесь разбавляют процеженным раствором танина. Укупоривают, оформляют. Большинство полукolloидов легко и спонтанно растворяются. У некоторых из них имеется короткая стадия набухания (например, у мыла, дубителей). Коллоидные электролиты являются соединениями с резко выраженной поверхностной активностью, легко адсорбируются на многих неполярных поверхностях и гидролизуют их.

Несовместимость лекарственных веществ в коллоидных растворах

Коллоидные растворы лекарственных веществ становятся нерациональными, как только нарушается их агрегативная устойчивость, визуально проявляющаяся коагуляцией. При этом агрегаты, достигшие достаточно больших размеров, седиментируют или всплывают. Наибольшее влияние на ускорение коагуляции оказывает добавление электролитов.

Пример

Rp.: Solutionis Natrii chloridi 3% — 100 ml

Ichthyoli 5,0

M. D. S. Для тампонов.

В данной прописи под влиянием натрия хлорида происходит выраженная коагуляция с образованием хлопьев. Если же ихтиол прописан на изотоническом растворе натрия хлорида, то процесс останавливается на стадии скрытой коагуляции и раствор остается прозрачным.

Пример

Rp.: Solutionis Hexamethylenitetramini 40% — 50 ml

Collargoli 1,0

Sterillisetur

M. D. S. Для промываний.

В этом случае колларгол коагулирует под влиянием щелочно-реагирующего гексаметилентетрамина.

Капли

Капли (*guttae*) представляют собой жидкие лекарственные средства, являющиеся истинными или коллоидными растворами (реже тонкими суспензиями), дозируемые каплями. В форме ка-

пель прописываются водные, масляные, глицериновые и спиртовые растворы различных лекарственных веществ, а также настойки, жидкие экстракты и другие препараты. В настоящее время капли занимают заметное место в экстермпоральной рецептуре аптек (до 15%). Капли выделяют в самостоятельную лекарственную форму, так как содержащиеся в них лекарственные вещества даны в такой концентрации, что для разового приема достаточно дозирования каплями. Капли обладают всеми достоинствами, присущими жидким лекарственным формам. Они более биодоступны, чем порошки, таблетки, пилюли; удобны для применения; относительно просты в изготовлении. Кроме того, капли отличаются своей компактностью и портативностью. Различают капли для наружного (капли для носа, ушные, зубные) и внутреннего употребления.

Особую группу составляют глазные капли. Обычно капли прописывают в количестве от 5 до 30 мл.

Капли как лекарственная форма должны отвечать таким требованиям, как соответствие анатомо-физиологическим особенностям путей введения и физико-химическим свойствам лекарственных веществ; уровень микробной контаминации не более 1000 бактерий и 100 дрожжевых и плесневых грибов в 1 мл капель для приема внутрь и не более 100 микроорганизмов в 1 мл капель для носа и ушных капель; совместимость лекарственных и вспомогательных веществ; точность концентрации лекарственных веществ и объема (массы) капель; химическая и физическая стабильность (для суспензий и эмульсий); отсутствие механических включений.

Величина и масса капли непостоянны и зависят от физических свойств жидкости (плотности, поверхностного натяжения, вязкости), наружного и внутреннего диаметра выпускного отверстия или площади отрыва капли, степени заполнения жидкостью сосуда (если отмер капель производится непосредственно из сосуда), наполнения трубки каплемера столбом жидкости без пузырьков воздуха, температуры и некоторых других условий.

Для отсчета капель применяют стандартный каплемер, дающий 20 капель воды в 1 мл при 20°C (каплемер-пипетка, у которого наружный диаметр выпускного отверстия равен 3 мм, внутренний — 0,6 мм). Капли следует отмеривать путем свободного истечения жидкости, фиксируя каплемер в штативе.

При отсутствии стандартного каплемера, он может быть заменен калибровочной пипеткой (табл. 13).

**Количество капель в 1 г и 1 мл,
масса одной капли жидких лекарственных препаратов
при температуре 20°C по стандартному каплемеру**

Название препарата	Количество капель в 1 г	Количество капель в 1 мл	Количество капель в 1 мг
<i>Acidum hydrochloricum dilutum</i>	20	21	50
<i>Adonisidum</i>	35	34	29
<i>Aether medicinalis</i>	87	62	11
<i>Amylium nitrosum</i>	68	59	15
<i>Aqua Amygdalarum amararum</i>	40	33	25
<i>Aqua Amygdalarum destillata</i>	20	20	50
<i>Chloroformium</i>	59	87	17
<i>Convassidum</i>	35	34	29
<i>Cordiaminum</i>	29	29	34
<i>Digalen-neo</i>	29	31	34
<i>Extractum Frangulae fluidum</i>	39	40	26
<i>Extractum Secalis cornuti fluidum</i>	35	37	29
<i>Gitalenum</i>	35	35	29
<i>Lantosidum</i>	56	50	18
<i>Liquor Ammonii anisatus</i>	56	49	18
<i>Liquor Kalii arsenitis</i>	29	29	34
<i>Oleum Anisi</i>	43	42	23
<i>Oleum Menthae piperitae</i>	51	47	20
<i>Phenolum purum liquefactum</i>	36	38	28
<i>Solutio Adrenalini hydrochloridi 0,1%</i>	25	25	40
<i>Solutio Ammonii caustici</i>	23	22	43
<i>Solutio Iodi spirituosa 5%</i>	49	48	20
<i>Solutio Iodi spirituosa 10%</i>	63	56	16
<i>Solutio Neriolini</i>	56	50	18
<i>Solutio Nitroglycerini</i>	65	53	15
<i>Solutio Retinoli acetates oleosa</i>	45	41	22
<i>Spiritus aethylicus 95%</i>	65	52	15
<i>Spiritus aethylicus 96%</i>	62	51	16
<i>Spiritus aethylicus 70%</i>	56	50	18
<i>Spiritus aethylicus 40%</i>	47	45	21
<i>Tinctura Absinthii</i>	56	51	18
<i>Tinctura Aconiti</i>	54	49	19
<i>Tinctura Belladonnae</i>	46	44	22
<i>Tinctura Convallariae</i>	56	50	18
<i>Tinctura Leonuri</i>	56	51	18

Название препарата	Количество капель в 1 г	Количество капель в 1 мл	Количество капель в 1 мг
<i>Tinctura Menthae piperitae</i>	61	52	16
<i>Tinctura Strophanthi</i>	54	49	19
<i>Tinctura Strychni</i>	56	50	18
<i>Tinctura Valerianae</i>	56	51	18
<i>Validolum</i>	54	48	19

В процессе приготовления капель применяются те же приемы, что и в технологии жидких лекарств: растворимые вещества растворяют в прописанных растворителях; летучие и пахучие жидкости добавляют в последнюю очередь, а настойки — в порядке возрастания крепости спирта, на котором они приготовлены. В случае необходимости после растворения сухих препаратов, капли могут быть процежены или профильтрованы.

Капли для внутреннего применения

Капли для внутреннего применения чаще всего представляют собой растворы лекарственных веществ в воде, настойках, экстрактах и других жидкостях.

Пример

Rp.: T-rae Strychni

Tincturae Strophanthini aa 5,0

Tincturae Valerianae 15,0

M. D. S. По 20 капель 3 раза в день.

В данном рецепте прописаны препараты, относящиеся к спискам Б и А (настойки чилибухи и строфанта), поэтому вначале необходимо проверить их разовые и суточные дозы. Настойки приготовлены на 70%-ном спирте и содержат в 1 мл почти одинаковое количество капель (в 1 мл настойки чилибухи — 50 капель, строфанта — 49 капель), поэтому расчет можно упростить: в общем объеме капель, составляющем 25 мл, содержится 5 мл настойки чилибухи, т. е. 1/5 объема. Следовательно, в 20 каплях смеси (разовая доза) содержится 4 капли настойки чилибухи. Такая же доза у настойки строфанта. Высшие дозы настойки чилибухи — 15 капель (суточная — 30 капель); настойки строфанта — 10 капель (суточная — 20 капель). Таким образом, дозы препаратов не превышены. Для приготовления смеси в сухой флакон для отпуска объемом 30 мл отмеривают 5 мл настойки чилибухи, 5 мл

настойки строфанта и 15 мл настойки валерианы. Смешивают. Флакон укупоривают, опечатывают и снабжают этикетками «Обращаться с осторожностью» и «Хранить в защищенном от света месте».

Пример

Rp.: T-rae Belladonnae 5,0

Tincturae Convallariae

Tincturae Valerianae aa 10,0

Mentholi 0,2

M. D. S. По 20 капель 2—3 раза в день.

Так как настойка красавки относится к списку Б, необходима проверка ее дозы. Высшие разовая и суточная дозы соответственно равны 23 и 70 каплям (дозы не превышены). В сухой отпускной флакон отмеривают 5 мл настойки красавки на 40°-ном спирте и 10 мл настойки ландыша. В отдельный флакон отмеривают 10 мл настойки валерианы, туда же добавляют 0,2 г ментола и процеживают к смеси ранее отмеренных настоек. Во избежание потерь жидкости при процеживании рекомендуется растворение производить в половинном количестве растворителя, а второй половиной промывать фильтр. Флакон укупоривают и оформляют к отпуску. Если в рецепте прописана смесь настоек, изготовленных на спирте различной крепости и содержащих поэтому неодинаковое количество капель в 1 мл, то расчет дозировки проводят, исходя из содержания количества капель в каждой настойке и в общем объеме смеси настоек.

Пример

Rp.: Aethylmorphini hydrochloridi 0,1

Mentholi 0,3

Natrii bromidi 1,0

Adonisidi 5,0

Tincturae Convallariae

Tincturae Valerianae aa 15,0

M. D. S. По 20 капель 2 раза в день.

Этилморфина гидрохлорид относится к списку А, высшие дозы — соответственно 0,03 и 0,1 г. Для проверки дозировки препарата необходимо определить количество капель во всем его объеме:

- 1) настойка валерианы — $51 \times 15 = 765$ (капель);
- 2) настойка ландыша — $50 \times 15 = 750$ (капель);

3) адонизид — $34 \times 5 = 170$ (капель);

4) общее количество 1685 капель.

Составляем пропорцию:

1685—0,1

20— X .

Отсюда: $X = 0,0012$ (г). Доза этилморфина гидрохлорида не превышена.

Препарат адонизид относится к списку Б, высшие дозы — 40 капель (разовая) и 120 капель (суточная). Дозы адонизиды не превышены. В сухой флакон для отпуска отмеривают по 15 мл настойки ландыша и валерианы, в них растворяют 0,3 г ментола (обе настойки приготовлены на 70%-ном спирте). В отдельном флаконе в 5 мл адонизиды растворяют 0,1 г этилморфина гидрохлорида и 1 г натрия бромида. Полученный раствор переносят во флакон для отпуска. При необходимости процеживают. Укупоривают, опечатывают, снабжают этикетками «Обращаться с осторожностью» и «Хранить в прохладном, защищенном от света месте».

Капли для наружного применения

В качестве растворителей для этого вида капель применяют воду дистиллированную, спирт, глицерин, различные масла.

Пример

Rp.: Ephedrini hydrochloridi 2% — 20,0 ml

Sol. Adrenalinii hydrochloridi 1:1000 gtt. 30 ml

M. D. S. По 3 капли в каждую ноздрю 3 раза в день.

Для приготовления капель по данной прописи в 10 мл воды дистиллированной растворяют 0,4 г эфедрина гидрохлорида. Полученную жидкость процеживают через предварительно промытый дистиллированной водой ватный тампон во флакон для отпуска из оранжевого стекла.

Через эту же вату процеживают оставшиеся 10 мл дистиллированной воды и добавляют непосредственно во флакон стандартным каплемером 30 капель 0,1%-ного раствора адреналина гидрохлорида. Флакон укупоривают, оформляют этикеткой «Хранить в защищенном от света месте».

Пример

Rp.: Camphorae 0,3

Mentholi 0,2

Ol. Vaselinei 10,0

Ol. Eucalypti gtt. 10,0

M. D. S. По 5 капель в каждую ноздрю.

В сухом флаконе для отпуска в 10 г масла вазелинового растворяют при подогревании на водяной бане (при температуре не выше 50—60°C) камфору и ментол, после чего к охлажденному раствору добавляют при взбалтывании 10 капель масла эвкалиптового. Флакон укупоривают, оформляют к отпуску.

Пример

Rp.: Phenoli 0,5

Glycerini 10,0

M. D. S. По 5 капель 2 раза в день в теплом виде в правое ухо.

В отпускной флакон отвешивают 10 г глицерина и добавляют 0,5 г фенола кристаллического. Флакон укупоривают и слегка подогревают до полного растворения фенола. Наличие в растворе кристаллов нерастворенного фенола может вызвать ожог барабанной перепонки.

Пример

Rp.: Thymoli 1,5

Spiritus aethylici

Aetheris medicinalis aa 2,0

M. D. S. Зубные капли.

В сухой флакон для отпуска из оранжевого стекла отмеривают 2 мл спирта этилового, затем отвешивают 2 г эфира и 1,5 г тимола. Флакон укупоривают и слегка взбалтывают до полного растворения тимола. Хранят капли в защищенном от света и прохладном месте, вдали от огня.

Капли для носа

Соответствие капель для носа анатомо-физиологическим особенностям пути введения заключается в необходимости обеспечения транспортной функции реснитчатого эпителия. Не рекомендуется закапывать в нос растворы серебра нитрата, кокаина гидрохлорида, кислоты борной выше 1%-ной концентрации, натрия гидрокарбоната — выше 3%, эфедрина гидрохлорида — выше 1—2%. Наиболее благоприятное действие на функцию реснитчатого эпителия оказывают изотонические растворы и растворы со значением pH от 6,4 до 9,0. Приемлемы также растворы с осмотическим давлением, соответствующим растворам натрия хлорида в концентрации от 0,3 до 4%. Дозы ядовитых и сильно-

действующих веществ в каплях для носа, как правило, не проверяют в связи с тем, что они назначаются для местного действия и в небольших количествах.

Однако все же следует учитывать возможность всасывания лекарственных веществ из полости носа и, следовательно, проявления общего и токсического их действия.

Пример

Rp.: Furacilini 0,002

Dimedroli 0,05

Ephedrini hydrochloridi

Novocaini aa 0,1

Solutions Natrii chloridi 0,9% — 10 ml

M. D. S. По 2 капли в нос 3 раза в день.

В 5 мл 0,02%-ного раствора фурацилина и 0,9%-ном растворе натрия хлорида растворяют димедрол, эфедрина гидрохлорид и новокаин.

Раствор процеживают через ватный тампон, предварительно промытый раствором фурацилина. Через тот же тампон процеживают оставшиеся 5 мл раствора фурацилина.

Для пролонгирования действия лекарственных веществ, применяемых при ринитах, рекомендуется вводить в состав капель для носа синтетические полимеры (1%-ный раствор метилцеллюлозы, 1%-ный раствор оксипропилметилцеллюлозы или 4%-ный раствор спирта поливинилового).

Капли ушные

В виде ушных капель применяют водные, неводные и комбинированные растворы.

Комбинация глицерина, димексида и этанола в качестве растворителя способствует повышению проницаемости барабанной перепонки как для экссудата, так и для лекарственных веществ.

Пример

Rp.: Resorcini

Ephedrini hydrochloridi aa 0,01

Novocaini 0,3

Dimexidi 4,0

Spiritus aethylici 96% — 3 ml

Glycerini 8,0

M. D. S. По 8—10 капель в наружный слуховой проход.

Для приготовления препарата резорцин, эфедрина гидрохлорид и новокаин растворяют в этаноле или в его смеси с глицерином и димексидом.

Капли зубные

Зубные капли готовят смешением компонентов во флаконе для отпуска при нагревании (погружают в теплую воду).

Пример

Rp.: Chlorali hydrati

Camphorae aa 3,0

Mentholi 0,3

M. D. S. Зубные капли

Несовместимость

лекарственных веществ в каплях

Так как капли являются разновидностью растворов, то для них характерны те же случаи нерациональных прописей.

1. Нарушение растворимости веществ.

Пример

Rp.: Mentholi

Camphorae

Cocaini hydrochloridi aa 0,2

Ol. Vaselini 30,0

M. D. S. Капли для носа.

Из прописанных в данном случае лекарственных веществ нерастворим в вазелиновом масле кокаина гидрохлорид, относящийся к списку А. Также следует помнить, что ментол нерастворим в воде, а его кристаллики вызывают сильнейшее раздражение слизистой оболочки. Вещества, нерастворимые в воде, обычно нерастворимы и в глицерине. Жидкий фенол нерастворим в жидком парафине и остается в виде капель (лекарство вызывает ожоги барабанной перепонки).

2. В каплях, представляющих собой коллоидные растворы, могут отмечаться явления коагуляции.

Пример

Rp.: Solutionis Collargoli 3% — 10,0 ml

Dimedroli 0,1

M. D. S. Капли в нос.

В данном случае происходит коагуляция колларгола с образованием грубодисперсного осадка. Кроме того, коагуляцию могут вызвать соли алкалоидов, дегидратирующие вещества, такие как спирт, различные сиропы и многие другие соединения.

3. Случаи химической несовместимости в каплях для внутреннего применения.

Пример

Rp.: Solutionis Aethylmorphini hydrochloridi 1% — 10,0 ml

Codeini 0,15

M. D. S. По 15 капель 2 раза в день.

В приведенном примере под влиянием щелочно-реагирующего кодеина в осадок выпадает этилморфин. В щелочной среде растворы адреналина достаточно легко окисляются.

Пример

Rp.: Solutionis Adrenalini hydrochloridi 1:1000 — 1,0 ml

Solutionis Hydrogenii peroxidi dilutae 15,0

M. D. S. Капли в нос.

При изготовлении препарата образуются бурые продукты распада адреналина.

Хранение капель

Хранят капли с учетом физико-химических свойств входящих в их состав ингредиентов.

Отпуск капель

Капли отпускают во флаконах.

Суспензии

Суспензия (*suspensium*) — жидкая лекарственная форма, представляющая собой дисперсную систему, в которой твердое вещество взвешено в жидкости. Суспензии состоят из дисперсионной среды (воды, растительных масел, глицерина и т. п.) и дисперсной фазы (частиц твердых лекарственных веществ, практически нерастворимых в данной жидкости). От коллоидных растворов суспензии отличаются большими размерами взвешенных частиц (более 0,1 мкм). Поперечник частиц дисперсной фазы в суспензии находится в пределах 0,1—100 мкм. В зависимости от величины

частиц различают тонкие (0,1 — 1 мкм) и грубые (более 1 мкм) суспензии. Суспензии образуются в случае, если вещество не растворяется в данной среде (например, магнезия окись, цинка окись нерастворимы в воде), вводится в количестве, превышающем предел его растворимости (например, гидрокортизон в концентрации выше 0,2%) или при взаимодействии веществ, растворимых порознь, но образующих нерастворимые соединения (например, при растворении бензилпенициллина раствором новокаина образуется нерастворимая новокаиновая соль бензилпенициллина). Кроме того, суспензии могут возникать и при замене растворителя, т. е. жидкой среды (например, при разбавлении спиртовых растворов водой или наоборот). Назначают суспензии для внутреннего и наружного употребления; реже — внутримышечно или в полости тела, т. е. в брюшную или грудную полости.

В фармацевтической практике в форме суспензий чаще всего назначают вещества для внутреннего употребления — микстуры-суспензии. Взвешенные частицы часто являются компонентами примочек, микстур, составов для спринцеваний, полосканий, капель, линиментов и т. п. Пастообразные суспензии с вязкой дисперсионной средой (например, с вазелином) широко применяются в качестве мазей. Суспензия, введенная больному в виде инъекций, увеличивает период терапевтического действия лекарственного вещества. С точки зрения эффективности действия суспензии занимают промежуточное положение между растворами и тонкими порошками. Чем меньше размер дисперсной фазы в суспензии, тем более (при прочих равных условиях) выражено ее терапевтическое действие. Суспензии как лекарственные формы имеют преимущество перед порошками и таблетками, так как твердые частицы в них более тонко диспергированы, поэтому поверхность их контакта с тканями увеличивается. Отпуск лекарственных веществ в виде суспензии дает возможность получить пролонгированное действие. Так, суспензии лекарственных веществ в жирных маслах или суспензии, содержащие частицы лекарственного вещества, покрыты защитными оболочками, нерастворимыми в желудочном соке, и оказывают терапевтический эффект только при расщеплении в кишечнике. Это важно для такого, например, вещества, как цинк-инсулин. Суспензия цинк-инсулина оказывает действие в течение 24—36 ч в отличие от растворов, действие которых проявляется приблизительно в течение 6 ч. В некоторых случаях при назначении суспензий снижается отрицательное воздействие желудочного сока на лекарственные вещества, находящиеся в виде мелких частиц, по сравнению с истинными

растворами, где лекарственные вещества находятся в форме ионов и молекул. У суспензий, как и у других лекарственных форм, имеются свои преимущества и недостатки. К последним относится возможность гидролитического разложения лекарственного вещества при хранении суспензии в результате длительного взаимодействия с дисперсионной (в основном водной) средой. Преимуществами являются удобство приема, возможность исправления вкуса и запаха (корригирования), что имеет существенное значение в педиатрической практике, а также возможность отпуска в виде сухого полуфабриката, который впоследствии суспендируют добавлением воды непосредственно перед употреблением (это позволяет хранить действующие вещества достаточно длительное время). В зависимости от физико-химических свойств веществ, образующих дисперсную систему, различают суспензии из поверхностно-лиофильных нерастворимых веществ (белая глина, бентонитовых глин, магнезия окиси, цинка окись, висмута субнитрата и др.) и суспензии из поверхностно-лиофобных веществ (камфоры, серы, фенилсалицилат, ментола и др.). Приготовление суспензий из гидрофильных ненабухающих препаратов начинается с тщательного растирания твердой фазы в ступке сначала в сухом виде, а затем с небольшой порцией жидкости (растворителя). Согласно правилу Дерягина для эффективного диспергирования количество жидкости не должно превышать половины массы твердой фазы. Полученную массу разбавляют примерно в 10 раз в отпуском флаконе. Остаток на дне ступки снова растирают, разбавляют жидкостью и сливают верхний слой суспензии. Операцию повторяют до тех пор, пока весь препарат не будет полностью диспергирован и получен в виде тонкой взвеси. Этот способ особенно удобен для приготовления суспензий гидроокиси магнезия (с содержанием вещества 8—10%), кальция карбоната, кальция глицерофосфата, висмута нитрата основного, крахмала, окиси цинка и других ненабухающих гидрофильных препаратов. Если диспергированный препарат набухает (теальбин), его растирают очень тщательно в сухом виде, так как добавление жидкости понижает хрупкость и затрудняет диспергирование. Характерным свойством суспензий является их оптическая неоднородность. Мутность является неотъемлемым внешним признаком суспензии и обуславливается наличием нерастворимых частиц, которые непроницаемы для световой волны. Степень мутности суспензий может быть весьма различной и в значительной мере определяется концентрацией взвешенной фазы и степенью ее дисперсности, т. е. размером частиц. Одной из важнейших особенностей суспензий является их седимента-

ционная неустойчивость, которая определяет способы изготовления, отпуска, хранения и приема данных лекарственных форм. Седиментационная неустойчивость заключается в неизбежном оседании взвешенных частиц под воздействием силы тяжести и проявляется двумя способами. Во-первых, частицы могут оседать сами по себе, не слипаясь (в этом случае суспензия агрегативно устойчива, т. е. частицы ее устойчивы к слипанию — агрегации). Если же частицы, оседая, слипаются под воздействием молекулярных сил и образуют агрегаты (хлопья), то такая суспензия агрегативно неустойчива. В некоторых случаях при коагуляции суспензий образуются большие хлопья, плохо смачиваемые дисперсионной средой и всплывающие на поверхность (флокуляция). Седиментационная неустойчивость суспензий приводит к постепенному нарушению однородности состава лекарства вплоть до полного осаждения или всплывания дисперсной фазы. Поэтому в случае, когда суспензию дозируют, существует опасность нарушения точности дозировки лекарственных веществ при приеме. При надлежащем приготовлении суспензий отстаивание дисперсной фазы может быть существенно замедленным, а нарушения дозировки соответственно уменьшенными. Однако полностью устранить эти нарушения практически невозможно. Для обеспечения более точной дозировки лекарственных веществ необходимо, чтобы суспензии при хранении были устойчивыми. Однако выше показано, что характерной особенностью суспензий является их способность к седиментации, скорость которой во многом зависит от степени дисперсности частиц, а также от некоторых других факторов. Так, для шарообразных частиц с поперечником от 0,5 до 10 мкм скорость осаждения в вязкой среде подчиняется закону Стокса: скорость осаждения частиц прямо пропорциональна квадрату их радиуса, разности плотностей дисперсной фазы и дисперсионной среды, ускорению силы тяжести и обратно пропорциональна вязкости дисперсионной среды.

Закон выражается формулой:

$$v = 2 \times r^2 \times (d_1 - d_2) \times g / 9 \times \eta,$$

где v — скорость, оседания частиц, м/с;

r — радиус частиц, м;

d_1 — плотность фазы, г/м³;

d_2 — плотность среды, г/м³;

η — вязкость среды;

g — ускорение свободного падения в м/с².

Таким образом, стойкость суспензионной взвеси будет тем больше, чем меньше будет размер частиц, чем ближе будут значения плотностей дисперсной фазы и дисперсионной среды и чем больше будет величина вязкости дисперсионной среды. Следует учитывать, что закон Стокса неприменим при величине частиц меньше 0,5 мкм, так как в этом случае броуновское движение препятствует их слипанию. Кроме того, закон Стокса для фармацевтических суспензий не является абсолютно точным, так как в нем не отражены факторы, от которых также зависит стойкость взвеси (гидрофильность или гидрофобность нерастворимых частиц, т. е. смачиваются или не смачиваются дисперсные частицы дисперсионной средой). Этот закон справедлив только для шарообразных частиц, в то время как в фармацевтических суспензиях содержатся частицы различной формы. Несмотря на это, закон Стокса указывает на возможность изменения факторов, повышающих устойчивость суспензий. Ими в первую очередь являются размер частиц дисперсной фазы (величина второго порядка) и вязкость дисперсионной среды, которая обеспечивается введением в состав суспензий ВМС (слизей, эфиров целлюлозы, твинов и др.). Необходимое измельчение гидрофобных веществ достигается растиранием их в ступке с прибавлением небольшого количества смачивающей жидкости. Адсорбируясь на поверхности твердых частиц, жидкость понижает запас свободной поверхностной энергии и, таким образом, препятствует соединению мелких частиц, облегчает их дальнейшее диспергирование. Последнее обстоятельство связано с тем, что смачивающая жидкость проникает в поверхностные микротрещины твердых частиц и оказывает расклинивающее действие (эффект Ребиндера). Чем выше энергия смачивания, тем сильнее выражен расклинивающий эффект и тем легче происходит процесс измельчения. Гидрофильные вещества (например, белая глина, магнезия окись, цинка окись и др.), легче измельчаются в присутствии воды, а лиофобные — в присутствии неполярной жидкости (спирта). Лيوфильные вещества, адсорбируя на своей поверхности частицы дисперсионной среды, образуют оболочку, которая препятствует слипанию твердых частиц и превращению их в быстро оседающие хлопья. Леофобные вещества, напротив, не способны адсорбировать частицы дисперсионной среды, поэтому быстро слипаются и осаждаются. Таким образом, устойчивые суспензии веществ, обладающих относительной смачиваемостью водой (сульфадимезин, сульгин, фталазол, терпингидрат), в водной среде получить невозможно. Для их

приготовления необходимо добавлять большое количество сахарного сиропа (около 30% от массы лекарства) или вводить вспомогательные вещества (стабилизаторы), которые обеспечивают им свойства смачиваемости. В качестве стабилизаторов в фармацевтической практике наиболее часто используют камеди (аравийскую, абрикосовую, трагакант); слизи (пектин, кислоту альгиновую, натрия альгинат, крахмал, желатин и желатозу), производные целлюлозы (метилцеллюлозу, натрийкарбоксиметилцеллюлозу), неорганические соединения (бентонит, аэросил, вигум). Кроме того, для повышения устойчивости суспензий часто применяют комбинированные стабилизаторы, обладающие высокой поверхностной активностью и вязкостью. Так, для стабилизации 3%-ной суспензии норсульфазола используют 3%-ный гель натриевой формы бентонита, модифицированный МЦ (5%). С помощью 1%-ных растворов метилцеллюлозы и твина-60 можно получить достаточно устойчивые 3%-ные суспензии сульфадимезина и фталазола. Устойчивую 2%-ную суспензию сульфадиметоксина можно приготовить с использованием в качестве дисперсионной среды 2%-ного раствора спирта поливинилового с 0,2%-ным твином-80. Перечисленные стабилизаторы суспензий позволяют значительно повысить качество и эффективность этой лекарственной формы. Количество стабилизирующих веществ зависит от их природы, свойств дисперсной фазы, степени ее измельчения и количества. При приготовлении суспензий из препаратов с нерезко выраженными гидрофобными свойствами (терпингидрата, бензонафтола, фенилсалицилата) на 1 г препарата берут 0,25 г камеди абрикосовой, 0,5 г камеди аравийской или желатозы. Для препаратов с резко выраженными гидрофобными свойствами (ментола, камфоры) количество стабилизирующих веществ увеличивают, т. е. на 1 г препарата берут 0,5 г камеди абрикосовой, 1 г камеди аравийской или желатозы. Действующее вещество тщательно растирают в ступке со стабилизатором, добавляют небольшое количество воды (примерно 1/2 часть общего количества препарата и стабилизатора). В процессе растирания постепенно добавляют остальное количество воды или прописанного раствора.

Затем смесь переносят в отпускной флакон, укупоривают, оформляют.

При изготовлении суспензий с электролитами необходимо учитывать отрицательное действие их концентрированных растворов на защитные свойства растворов камеди и желатозы.

Пример

Rp.: Solutionis Natrii bromidi 0,5% 120 ml

Camphorae 1,0

Coffeini-natrii benzoatis 0,5

M. D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

В подставку отмеривают 112 мл воды дистиллированной, 5 мл раствора кофеина-натрия бензоата (1:10) и 3 мл раствора натрия бромида (1:5). В фарфоровой ступке растирают до растворения 1,0 г камфоры с 1 мл 90%-ного этанола, добавляют 1,0 г желатозы и 1 мл приготовленного раствора лекарственных веществ. Смешивают до получения однородной тонкой массы, которую затем смывают раствором кофеина-натрия бензоата и натрия бромида в отпускной флакон. Укупоривают, оформляют. На основании инструкции по использованию массообъемных методов при изготовлении суспензий, содержащих лекарственные вещества в концентрации более 4%, их готовят по массе.

Пример

Rp.: Zinci oxydi

Talci aa 5,0

Aquae destillatae 100 ml

M. D. S. Протираание.

Общая масса суспензии равна 110,0 г. В ступке смешивают 5,0 г цинка оксида и 5,0 г талька сначала в сухом виде, а затем добавляют приблизительно 5 мл воды дистиллированной (правило Дерягина). Образовавшуюся массу растирают до получения кашицеобразной консистенции, после чего к ней добавляют оставшуюся воду дистиллированную, перемешивая пестиком, переносят во флакон и оформляют.

Приготовление суспензий

Суспензии готовят двумя способами: дисперсионным, при котором производят измельчение относительно крупных частиц нерастворимых веществ, и конденсационным. Это укрупнение исходных частиц (ионов, молекул) растворенного вещества до нерастворимых частиц.

Дисперсионный метод приготовления суспензий

Суспензии гидрофильных ненабухающих веществ изготавливают методом суспендирования или взмучивания. При суспендировании в ступку помещают твердое вещество, которое предвари-

тельно тщательно растирают в сухом виде, а затем с небольшим количеством смачивающей жидкости (по правилу Дерягина на 1 г вещества берут 0,4—0,6 мл дисперсионной среды). Полученную массу смывают остальным количеством жидкости во флакон для отпуска.

Пример

Rp.: Solutionis Natrii hydrocarbonatis 1% — 150 ml

Magnesiі oxydi 3,0

M. D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

Для приготовления суспензии по данной прописи отмеривают 120 мл воды дистиллированной и 30 мл 5%-ного раствора натрия гидрокарбоната. В отдельной ступке тщательно растирают 3 г магния окись с 1,5—2 мл раствора. Полученную массу смывают остатком раствора натрия гидрокарбоната в отпускной флакон. Флакон укупоривают, оформляют этикетками «Перед употреблением взбалтывать» и «Хранить в прохладном месте». Так как частицы магния окиси имеют маленький размер (около 0,2—0,8 мкм) и обладают свойством гидрофильности, то агрегативно устойчивые суспензии препарата могут быть получены простым взмучиванием с водой. При этом седиментация наблюдается через 2—3 ч, однако исходная дисперсность микстуры легко восстанавливается энергичным взбалтыванием перед употреблением.

Пример

Rp.: Bismuthi subnitratis 2,0

Natrii hydrocarbonatis 1,0

Aquae destillatae 120 ml

M. D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

В подставку отмеривают 100 мл воды дистиллированной и 20 мл 5%-ного раствора натрия гидрокарбоната. Висмута нитрат основной растирают в ступке с 1—1,5 мл полученного раствора до получения однородной массы, которую в дальнейшем при помешивании пестиком постепенно разбавляют раствором и смывают во флакон для отпуска. Метод взмучивания, как правило, используется для получения тонкой суспензии препаратов с большой плотностью и хорошо смачивающихся водой. Нерастворимый препарат вначале растирают с небольшим количеством жидкости, после чего полученную массу разбавляют 8—10-кратным количеством жидкости (дисперсионной среды) и оставляют на 1—2 мин для отделения наиболее крупных частиц. Впоследствии отстояв-

шуюся тонкую суспензию осторожно сливают во флакон для отпуска. Оставшийся осадок снова растирают с жидкостью, отстаивают и осторожно сливают. Эту операцию повторяют до тех пор, пока все вещество не превратится в тонкую, медленно осаждающуюся суспензию.

Пример

Rp.: Extracti Belladonnae 0,1

Natrii hydrocarbonatis 1,0

Bismuthi subnitratis 2,0

Aquae destillatae 120 ml

M. D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

В первую очередь при изготовлении такой суспензии проверяют дозу экстракта красавки. В данном случае доза не превышена, так как высшая разовая доза внутрь составляет 0,05 г. В подставку отмеривают 100 мл воды дистиллированной и 20 мл 5%-ного раствора натрия гидрокарбоната. В полученной смеси растворяют 0,1 г экстракта красавки, процеживают. В фарфоровой ступке тщательно растирают 2 г висмута субнитрата сначала в сухом виде, а затем с 1 мл приготовленного раствора. Полученную пульпу разбавляют 10 мл жидкости, смесь взмучивают и отстаивают в течение 2 мин. Готовую суспензию осторожно сливают во флакон для отпуска. Операцию взмучивания повторяют до перехода осадка в тонкую суспензию. Взмучивание дает хорошие результаты при суспендировании в водных средах основных солей висмута, окисей цинка и магния, кальция фосфата, карбоната и глицерофосфата, каолина, натрия гидрокарбоната, железа глицерофосфата, сульфаниламидов. Кроме того, этот метод может быть применен для растирания гидрофобных лекарственных веществ в невязких жирных маслах, но он практически непригоден для приготовления суспензий на касторовом масле или глицерине. Как уже было отмечено выше, устойчивость суспензий с гидрофильными веществами повышается при введении сахарного или фруктового сиропа, повышающего вязкость дисперсионной среды. В этом случае лекарственные вещества тщательно растираются с небольшим количеством сиропа, затем постепенно разбавляют остатком сиропа и водой. Стойкие суспензии гидрофобных веществ могут быть получены с помощью стабилизаторов, способных гидрофилизировать поверхность частиц суспензий и закреплять их в петлях структурных сеток. В качестве эмульгаторов суспензий гидрофобных веществ применяют природные или синтетические высо-

комолекулярные соединения (см. выше), являющиеся одновременно и поверхностно-активными веществами. В зависимости от природы диспергируемого гидрофобного вещества берется половинное или равное количество стабилизатора.

Пример

Rp.: Phenylis salicylatis 3,0

Aquae destillatae 200 ml

M. D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

Для приготовления такой суспензии в ступке в течение 30 с измельчают 3 г фенилсалицилата с 20 каплями спирта. Затем туда же вносят 3 г желатозы или другого стабилизатора (за исключением метилцеллюлозы) и 3 мл воды дистиллированной. Полученную смесь диспергируют еще в течение 60 с, затем постепенно разбавляют водой и смывают во флакон для отпуска. При использовании в качестве стабилизатора метилцеллюлозы основу сразу получают с помощью 5%-ного ее раствора, который обеспечивает возможность получения очень тонко диспергированных суспензий. Суспензии, полученные с помощью 5%-ного крахмального клейстера, неустойчивы.

Пример

Rp.: Camphorae 2,0

Natrii bromidi 2,0

Adonisidi 15 ml

Aquae destillatae 150 ml

M. D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

В подставку отмеривают 140 мл воды дистиллированной и 10 мл 20%-ного раствора натрия бромида. В фарфоровой ступке растирают 2 г камфоры с таким же количеством желатозы и 30 каплями спирта. Следует помнить, что камфора подвергается самопроизвольному укрупнению вследствие возгонки мелких частиц на поверхности крупных. Поэтому полученную пульпу быстро и тщательно растирают с 2 мл раствора натрия бромида до получения однородной массы, которую затем разбавляют оставшимся раствором натрия бромида и смывают во флакон для отпуска. Туда же бавляют 15 мл адонизида. Укупоривают оформляют к отпуску

Конденсационный метод приготовления суспензий

Этот метод нашел широкое применение в аптечной практике. С его помощью суспензии получают в результате химического

взаимодействия растворенных веществ или замены растворителя, чаще всего при добавлении к водным растворам настоек и жидких экстрактов. При приготовлении суспензий конденсационным методом используют технологические приемы, обеспечивающие получение взвешенных тонко диспергированных частиц.

Пример

Rp.: Solutionis Calcii chloridi 5% — 200 ml

Natrii hydrocarbonatis 4,0

M. D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

При изготовлении микстуры-суспензии по данной прописи в результате взаимодействия кальция хлорида с натрия гидрокарбонатом выделяется нерастворимый в воде осадок кальция карбоната. При смешивании растворов указанных веществ образуется тонко диспергированный кальция карбонат. В отпускной флакон отмеривают 70 мл воды дистиллированной, 50 мл 20%-ного раствора кальция хлорида и 80 мл 5%-ного раствора натрия гидрокарбоната. Смешивают, укупоривают, оформляют. В некоторых случаях образование взвеси зависит от количественных соотношений растворимых веществ.

Пример

Rp.: Solutionis Calcii chloridi 4% — 100 ml

Natrii benzoatis 4,0

M. D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

В данном примере в результате взаимодействия между кальция хлоридом и натрия бензоатом выделяется в осадок кальция бензоат, растворимость которого равна 1:40. С целью получения более тонкой суспензии необходимо смешать растворы указанных солей. Для этого во флакон для отпуска отмеривают 40 мл воды дистиллированной, 20 мл 20%-ного раствора кальция хлорида и 40 мл 10%-ного раствора натрия бензоата. Смешивают, укупоривают, оформляют. Одной из разновидностей конденсационного метода является способ получения суспензий, основанный на разведении водой или водными растворами жидких экстрактов или настоек. При этом концентрация спирта значительно понижается, и наблюдается выпадение в осадок экстрактов или настоек веществ, растворимых в крепком спирте, но нерастворимых в слабом (концентрация менее 20%) и в воде. В результате такого процесса образуются так называемые мутные микстуры (*Mixturae turbide*). При изготовлении суспензий следу-

ет помнить, что спиртовые извлечения из растительных материалов, к числу которых относятся настойки и жидкие экстракты, часто содержат сложные комплексы разнообразных растворимых и нерастворимых в воде компонентов, имеющих непостоянный состав. К труднорастворимым или нерастворимым в воде экстрактивным веществам, входящим в состав многих настоек и жидких экстрактов, относятся эфирные масла, смолы, стеарины, воск, жиры, хлорофилл и т. п. В спиртовых растворах эти вещества обычно находятся в состоянии истинных растворов. Однако при разведении водой концентрация спирта понижается, растворимость водонерастворимых веществ уменьшается, и они выделяются из раствора, образуя гетерогенные среды. В зависимости от условий замены одного растворителя другим, количества и свойств водонерастворимых веществ их выделение происходит различно и приводит к образованию систем с различной степенью дисперсности. Следует помнить, что настойки добавляют к водным растворам в последнюю очередь малыми порциями. Если прописаны настойки, приготовленные на спирте разной крепости, то их добавляют к микстуре в порядке возрастания крепости спирта, т. е. вначале добавляют настойки, приготовленные на спирте более слабой концентрации, а затем — на более крепкой. Такой порядок добавления настоек обеспечивает их постепенное разбавление и получение более тонкой взвеси. Густые экстракты обычно добавляют в виде растворов в спиртоводоглицериновой смеси (1:3:6). При использовании густого экстракта последний отвешивают на кусок фильтровальной бумаги и прикладывают ее к пестику. На бумагу накапывают 2—3 капли подходящего растворителя, и экстракт переносят в ступку, в которую было предварительно внесено несколько капель того же растворителя. Полученную смесь растирают, понемногу добавляя микстуру. Сухие экстракты сначала растирают в ступке с растворителем, а затем смывают микстурой во флакон для отпуска.

Пример

Rp.: Natrii benzoatis 2,0

Liquoris Ammonii anisati 5 ml

Aquae destillatae 180 ml

M. D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

При смешивании нашатырно-анисовых капель, состоящих из 2,81 г масла анисового, 15 мл раствора аммиака, до 100 мл спирта, с водными растворами выделяется нерастворимый в воде

кристаллический анетол. Для того чтобы исключить возможность прилипания анетола к стенкам флакона, нашатырно-анисовые капли осторожно добавляют к микстуре так, чтобы жидкость не попала на горлышко флакона. Во флакон для отпуска отмеривают 160 мл воды дистиллированной, 20 мл 10%-ного раствора натрия бензоата и в последнюю очередь — 5 мл нашатырно-анисовых капель. Смешивают, укупоривают, оформляют.

Особенности изготовления некоторых видов суспензий

Суспензии камфоры

Камфора представляет собой типичное гидрофобное вещество, не смачиваемое водой. В водной среде она проявляет выраженные агрегативные способности. Добавление половинного количества (от массы камфоры) аравийской камеди или желатозы оказывается недостаточным для надежной стабилизации взвеси, поэтому их количество увеличивают до равного с количеством камфоры. Помимо этого, камфора очень плохо растирается в порошок. Ее тонкие суспензии можно получить лишь при растирании этого вещества со спиртом, причем раствор стабилизатора (камеди или желатозы) необходимо в этом случае прибавлять к камфорно-спиртовой смеси, не дожидаясь полного испарения спирта. Если стабилизатор используется в виде порошка, то его следует смешать с камфорой до добавления спирта. К полученной смеси при растирании дробными порциями добавляют сначала спирт, а затем, не дожидаясь его испарения, 2- или 3-кратное количество воды.

Пример

Rp.: Camphorae 1,5

Natrii bromidi 2,0

Adonisidi 10 ml

Aquae destillatae 150 ml

M. D. S. По 2 ст. л. 3 раза в день.

Для изготовления суспензии по данной прописи вначале готовят раствор натрия бромида в воде, используя для этого концентрат 10 мл натрия бромида (1:5) и 140 мл воды. Камфору растирают в присутствии 15—20 капель спирта и 0,7—0,8 г камеди абрикосовой. После этого, не дожидаясь испарения спирта, добавляют при растирании 6—8 капель раствора натрия бромида,

а затем прибавляют весь остальной раствор. Образовавшуюся суспензию сливают в отпускной флакон, в который предварительно наливают 10 мл адонизида. Укупоривают, оформляют.

Суспензии серы

Приготовление суспензий серы требует особого подхода, так как это вещество является резко гидрофобным. Частицы серы, адсорбируясь на поверхности воздушных пузырьков, всплывают, образуя пенистый слой. Применение стабилизаторов, увеличивающих вязкость лекарства, не всегда целесообразно, так как уменьшает фармакологическую активность серы. Суспензии серы для наружного употребления (антисептическое средство, оказывающее кератолитическое действие) хорошо стабилизируются добавлением калийного или медицинского мыла в количестве 0,1—0,2 г на 1 г серы. Однако если в состав прописи входят кислоты, соли тяжелых или щелочно-земельных металлов, то мыло в качестве стабилизатора серы использовать нельзя, так как при этом образуются нерастворимый осадок. При отсутствии мыла серу растирают с глицерином, смачивающим ее, но при этом получают малоустойчивые суспензии.

Пример

Rp.: Sulfuris praecipitati 6,0

Glycerini 15,0

Aquae destillatae 200 ml

M. D. S. Растирание.

Отмеривают 15 г глицерина. В ступку помещают 6 г осажденной серы и тщательно растирают ее с 3—4 г глицерина, обладающего способностью смачивать серу. К полученной однородной массе добавляют 1 г медицинского мыла и смесь тщательно растирают с оставшимся количеством глицерина. После этого глицериновую суспензию смывают дистиллированной водой во флакон для отпуска, одновременно споласкивая флакон, в котором находился глицерин.

Хранение суспензий

Хранить суспензии следует в прохладном и защищенном от света месте.

Правильно приготовленные и хранимые микстуры не утрачивают дисперсности в течение всего назначенного срока приема лекарства (3—4 дней).

Отпуск суспензий

При отпуске флаконы с суспензиями снабжаются этикетками «Перед употреблением взбалтывать». Некоторые суспензии для наружного и внутреннего применения выпускаются фармацевтической промышленностью в готовом виде. При этом концентрацию суспензии врач при выписке препарата может и не указать, за исключением тех случаев, когда суспензия выпускается в разных концентрациях. Следует помнить, что нельзя готовить и отпускать суспензии по прописям, включающим нерастворимые ядовитые вещества. Отпускать суспензии следует в свежеприготовленном виде во флаконах из бесцветного прозрачного стекла с тем, чтобы было легко визуально определить результаты взбалтывания. Исключение составляют лекарства, разлагающиеся на свету; их суспензии отпускают во флаконах из оранжевого стекла. Отпускная тара с суспензиями должна плотно закрываться пробкой, в противном случае при взбалтывании возможно просачивание лекарственного препарата наружу.

Контроль качества суспензий

Основным критерием контроля качества суспензий является степень дисперсности лекарственных веществ. Для характеристики степени дисперсности применяют следующие методы анализа: микроскопический, седиментометрический, метод фильтрации, нефелометрический (мутность слоя жидкости), метод центрифугирования, весовой, вискозиметрический и др.

Эмульсии

Эмульсия (*emulsium*) — однородная по внешнему виду лекарственная форма, состоящая из взаимно нерастворимых тонко диспергированных жидкостей, предназначенных для внутреннего, наружного и парентерального применения. Как и суспензии, эмульсии являются гетерогенными системами: одна из жидкостей существует в виде мельчайших капелек размером от 0,1 до 50 мкм (дисперсная фаза), а другая представляет собой жидкость, в которой эти капельки распределены (дисперсионная среда). Внешне эмульсии имеют сходство с молоком. Различают два типа эмульсий: если дисперсной фазой является масло, а дисперсионной средой вода, то эмульсия относится к первому типу, «масло в воде».

В эмульсии типа «вода — масло» дисперсной фазой является вода, а дисперсионной средой соответственно масло. Эмульсии первого типа называются прямыми, а второго типа — обратными. Тип эмульсии («вода — масло» или «масло — вода») имеет в фармацевтической практике существенное значение. Эмульсии первого типа легко смешиваются с водой и многими водными растворами, но не смешиваются с маслом, маслянистыми жидкостями или масляными растворами. Напротив, эмульсии второго типа легко смешиваются с маслом и другими неполярными жидкостями и практически не смешиваются с водой и большинством водных растворов. При одинаковой концентрации дисперсной фазы оба типа эмульсий сильно отличаются по вязкости. Эмульсии типа «вода — масло» в основном бывают вязкими (мазеобразными или еще более плотной консистенции). Различные типы эмульсий при приеме внутрь действуют по-разному. Так, эмульсии типа «вода — масло» быстро смешиваются с пищеварительными соками и обычно легко усваиваются организмом. Эмульсии противоположного типа ведут себя аналогично жиру (для их равномерного распределения в пищеварительных соках требуется дополнительное эмульгирование и длительное время). Как правило, эмульсии обратного типа при приеме внутрь усваиваются медленно и действуют слабее. При наружном применении (нанесении на кожу) эмульсии типа «вода — масло» легче проникают через эпидермис и в более глубокие ткани. Эмульсии же типа «масло — вода», подобно большинству водных жидкостей, плохо всасываются кожей. Тип эмульсии можно определить несколькими способами. Наиболее удобным и простым является способ разбавления, основанный на том, что эмульсия типа «масло — вода» сохраняет однородность при добавлении воды и расслаивается при добавлении масла. Напротив, эмульсии типа «вода — масло» сохраняют устойчивость при добавлении масла и расслаиваются при добавлении воды. Еще одним способом определения типа эмульсии является окрашивание масляной фазы растворимым в ней красителем. Например, при рассматривании под микроскопом капли эмульсии подкрашенной растворимым в масле красителем (суданом III), в эмульсиях первого типа видны окрашенные капельки масла на бесцветном фоне дисперсионной среды (воды). Кроме того, для определения типа эмульсии иногда применяется так называемый метод парафиновой пластинки. Сущность его заключается в том, что капля испытуемой эмульсии при нанесении на покрытую парафином пластинку растекается, если дисперсионной средой яв-

ляется масло (эмульсия типа «вода — масло»), и не растекается, если дисперсионной средой является вода (эмульсия «масло — вода»). Эмульсии, в зависимости от концентрации дисперсной фазы, могут быть разбавленными и концентрированными. В разбавленных эмульсиях концентрация дисперсной фазы составляет от 0,01 до 0,1%. Они образуются, например, при приготовлении вод ароматных (мятной, укропной), добавлении к микстурам капель нашатырно-анисовых. Разбавленные эмульсии характеризуются большой устойчивостью, а очень разбавленные эмульсии (0,01%) сохраняют свою устойчивость даже без добавления стабилизаторов. В концентрированных эмульсиях содержание дисперсной фазы может достигать 75%. Поэтому получение стойких концентрированных эмульсий без применения поверхностно-активных веществ невозможно. Для придания устойчивости такой эмульсии необходимо введение эмульгатора, а при ее изготовлении — использование специальных технологических приемов. В фармацевтической практике под эмульсиями как лекарственной формой понимают только дисперсные системы типа «масло — вода» для внутреннего употребления. Однако эмульсионное состояние достаточно часто встречается в других лекарственных формах — мазях, линиментах, суппозиториях, пилюлях, представляющих собой дисперсные системы обоих типов (чаще всего «вода — масло»). В последнее время в медицинской практике в качестве лекарственной формы эмульсии применяются редко (в виде эмульсий отпускается менее 1% лекарств,готавливаемых в аптеках). Эта форма отпуска лекарств предназначена главным образом для маскировки неприятных качеств некоторых лекарственных веществ. Диспергированные в воде внутренней фазы эти препараты не проявляют неприятных свойств, что особенно важно для детских лекарств. Измельчение масла в эмульсии имеет также определенное положительное значение, поскольку его вязкость уменьшается. Это особенно важно в эмульсиях, предназначенных для парентерального питания, когда требуется очень тонкое измельчение дисперсной фазы для предотвращения эмболии при введении эмульсии в кровяное русло. Кроме того, назначение масла в виде эмульсий внутрь значительно ускоряет действие лекарственных веществ, растворенных в жирной фазе, а также гидролиз жиров ферментами желудочно-кишечного тракта. Все это обеспечивает более быстрый терапевтический эффект. Преимуществом эмульсий также является возможность совмещения в одной лекарственной форме несмешивающихся жидкостей, что осо-

бенно важно для их точного дозирования и обеспечения возможности растворения веществ, относящихся к полярным и неполярным группам. К недостаткам эмульсий относятся малая устойчивость, необходимость использования эмульгаторов и длительность их приготовления. Для внутреннего употребления в основном применяют концентрированные эмульсии, т. е. содержащие более 1% дисперсной фазы. Их характерной особенностью является малая устойчивость: расслоение происходит сразу после прекращения механического воздействия. Для обеспечения устойчивости таких систем необходимо вводить вещества, препятствующие слиянию капелек дисперсной фазы (эмульгаторы). Эмульгаторы способствуют достаточно долгому сохранению равномерного распределения дисперсной фазы в дисперсионной среде.

Эмульгирование, как и всякое измельчение, связано с увеличением поверхности раздела фаз и сопровождается поглощением энергии (главным образом механической). Образующаяся при этом новая поверхность является носителем поверхностной энергии, которая зависит от площади поверхности и межфазного поверхностного натяжения. Чем больше поверхность раздела фаз, тем больше ее избыточная свободная энергия, концентрирующаяся на поверхности раздела фаз. Такие системы термодинамически неустойчивы, и в них самопроизвольно протекают процессы, ведущие к уменьшению свободной энергии и к снижению дисперсности системы за счет слияния капелек (коалесценции). В конечном итоге это приводит к разделению эмульсии на два слоя.

Эмульгаторы

Для сохранения агрегативной устойчивости эмульсии необходимо сохранить достигнутую максимальную дисперсность, понизив величину поверхностного натяжения и тем самым избыток поверхностной энергии до ее минимального значения. Это достигается с помощью введения веществ, обладающих поверхностно активным действием, эмульгаторов. К эмульгаторам предъявляются следующие требования: способность снижать поверхностное натяжение, отсутствие взаимодействия с лекарственными веществами, фармакологическая индифферентность. Понижая поверхностное натяжение, эмульгаторы накапливаются на поверхности раздела, образуя адсорбционную пленку, которая и определяет устойчивость эмульсии. Необходимо отметить, что молекулы эмульгатора располагаются на границе фаз особым образом: полярной частью к водной фазе, а неполярной — к маслу. При этом

тип образующейся эмульсии определяется свойствами эмульгатора. Если эмульгатор лучше растворяется в воде, чем в масле, то вода является дисперсионной средой, а масло — дисперсной фазой (эмульсия типа «масло — вода»). В случае лучшей растворимости в масле образуется эмульсия типа «вода — масло». Способность эмульгаторов к стабилизации эмульсий обычно характеризуется специальным числом — так называемым гидрофильно-липофильным балансом (ГЛБ), т. е. соотношением между гидрофильной и гидрофобной частью молекулы. Если в эмульгаторе преобладают гидрофильные группы, его ГЛБ будет иметь высокое значение (в пределах 8—17). Такой эмульгатор растворим в воде, поэтому образуемая им эмульсия будет типа «масло в воде». Наоборот, малорастворимый в воде эмульгатор с низким значением ГЛБ (в пределах 3—6) образует эмульсию типа «вода — масло». Если в молекуле содержится примерно одинаковое количество гидрофильных и гидрофобных частей, то эмульгатор способен образовывать эмульсии обоих типов. Все эмульгаторы по молекулярной структуре и свойствам могут быть разделены на ионогенные и неионогенные вещества. Ионогенные могут быть анионоактивными, диссоциирующими в воде (гидрофильная часть молекулы несет отрицательный заряд — мыла, альгинаты); катионоактивными (гидрофильная часть молекулы несет положительный заряд — четвертичные аммониевые соли) и амфотерными (заряд изменяется в зависимости от pH раствора — белки, желатин, казеин и др.). Неионогенные эмульгаторы представляют собой вещества, молекулы которых не диссоциируют в растворах (холестерин, твины, жирные спирты, целлюлоза и ее производные, растительные слизи, пектиновые вещества и др.). По типу образуемых эмульсий эмульгаторы делятся на гидрофильные, образующие эмульсии типа «масло — вода» (белки, камеди, слизи, крахмал, декстрин, агар-агар, сапонины, танин, многие растительные экстракты, соли желчных кислот, щелочные мыла, лецитин, твины, поливинилпирролидон, натрий-карбоксиметилцеллюлоза и др.), и олеофильные, образующие эмульсии типа «вода — масло» (мыла двух- и трехвалентных металлов, стерин, смоляные мыла, амиды жирных кислот, высокомолекулярные одноатомные спирты и др.). По механизму действия эмульгаторы можно подразделить на собственно поверхностно-активные вещества (стабилизируют эмульсии за счет резкого уменьшения поверхностного натяжения на границе фаз); гелеобразователи (стабилизируют эмульсии путем образования прочных адсорбционных пленок на межфазной границе)

и эмульгаторы смешанного действия. Большинство эмульгаторов, применяемых в фармацевтической технологии, относятся к последнему типу.

По медицинскому назначению эмульгаторы классифицируют на используемые в эмульсиях для наружного (олеофильные эмульгаторы, щелочные мыла, соли нафтенных кислот, агар-агар, трагакант, казеин и казеинаты) и для внутреннего применения (лецитин, растительные экстракты, камеди, пектиновые вещества, целлюлоза и ее производные, твины, спены, желатин и желатоза, яичный желток). Наиболее часто в фармацевтической практике для приготовления эмульсий, предназначенных для внутреннего употребления, в качестве эмульгаторов применяются гидрофильные вещества, являющиеся высокомолекулярными соединениями природного происхождения. Кроме того, для этих целей используются некоторые синтетические и полусинтетические высокомолекулярные соединения (твины, спены, эмульгаторы Т-1, Т-2 и др.). К природным эмульгаторам относятся продукты белкового происхождения и камеди. Из продуктов белкового происхождения наиболее широко используются желатоза и сухое молоко. Желатоза представляет собой продукт неполного гидролиза желатина. Обычно для эмульгирования 10 г масла берут 5 г желатозы.

Пример

Rp.: Emulsi ex oleis 200,0

D. S. По 1 ч. л. 3 раза в день.

Для приготовления эмульсии потребуется 20,0 г масла персикового, т. е. 1/10 часть от массы эмульсии; 10,0 г желатозы, т. е. 1/2 часть от массы масла; 15 мл вода для образования первичной эмульсии, т. е. 1/2 от суммы массы масла и желатозы; вода для разбавления первичной эмульсии соответственно: $200 - (20 + 10 + 15) = 155$ (мл). Общая масса эмульсии равна 200,0 г. В ступке смешивают 10,0 г желатозы с 15 мл воды. Затем по частям при тщательном перемешивании добавляют 20,0 г масла персикового до характерного потрескивания или растекания капли воды по поверхности эмульсии, что свидетельствует о полном эмульгировании. После этого также по частям при тщательном перемешивании добавляют 155 мл воды. Эмульсии с желатозой легко подвергаются микробной порче, особенно в летнее время. Сухое молоко имеет полипептидную структуру. Внешне это порошок приятного вкуса, эмульгирует масло в соотношении 1:1.

Помимо перечисленных препаратов, в качестве стабилизатора эмульсий для внутреннего употребления применяется крахмальная слизь: из 5 г крахмала получают 10%-ную слизь, которой эмульгируют 10 г масла.

Из синтетических веществ применяют эмульгаторы Т-1 и Т-2. Эмульгатор Т-1 — это смесь неполных сложных эфиров глицерина и кислоты стеариновой, а Т-2 — смесь неполных сложных эфиров кислоты стеариновой с полиглицеринами. Эти эмульгаторы образуют как прямые, так и обратные эмульсии. Для приготовления устойчивой эмульсии на 10 г масла берут 1,5—2 г эмульгатора Т-2. В ступке расплавляют эмульгатор и смешивают его с 10-кратным количеством горячей воды (температуры 80—90°C). Полученную смесь тщательно растирают до образования белой сметанообразной массы. Затем добавляют масло и эмульгируют в течение 20 мин. Приготовленная таким образом первичная эмульсия впоследствии разбавляется водой до требуемого рецептом количества. Эмульгатор Т-2 обеспечивает возможность получения эмульсий высокого качества. Для получения эмульсии вазелинового масла рекомендуется смесь метилцеллюлозы с Т-2. В зависимости от исходного материала и медицинского названия, эмульсии аптечного изготовления бывают семенными (*Emulsa seminalis*) и масляными (*Emulsa oleosa*).

Приготовление семенных эмульсий

Семенные эмульсии готовят из различных семян масленичных путем растирания их с водой. В большинстве случаев используют семена сладкого миндаля, арахиса, тыквы, мака и др. Кроме того, хорошей основой, обладающей прекрасными вкусовыми качествами, высокой питательностью, содержащей ряд витаминов и поэтому весьма привлекательной в детской практике, являются орехи (грецкие, фундук, кедровые). Эти материалы содержат значительное количество жирного масла и белковых веществ (например, в миндале содержится 35—45% жира и 20—25% белковых веществ, в тыкве соответственно 20—35 и около 22%, в маке — 50 и 12%). Характерно, что жирные масла находятся в семенах в виде микроскопических капель, т. е. в виде естественной эмульсии. А белки, слизи и камеди, также содержащиеся в ткани семян, играют роль эмульгаторов. В связи с этим при приготовлении семенных эмульсий специальные эмульгаторы не добавляют. Если в рецепте не даны другие указания, то для изготовления 100 г эмульсии берут 10 г семян. Перед тем как приступить к приготовлению эмульсии,

производят предварительную подготовку семян. Так, семена сладкого миндаля и земляного ореха очищают от наружной оболочки бурого цвета, которая содержит большое количество дубильных веществ, придающих готовой эмульсии буроватую окраску и терпкий вкус. Удаление кожуры с семян производят только по мере надобности непосредственно перед взвешиванием. Для этого семена обливают горячей водой (примерно 60°C) в фарфоровой чашке или в ступке и оставляют в воде в течение 10 мин. После этого разбухшая кожура легко отделяется от семян при протирании тканью. Нельзя удалять кожуру руками во избежание микробного загрязнения будущей эмульсии. Семена тыквы освобождают только от твердой оболочки в сухом виде. Маковые семена используют для приготовления эмульсии без предварительного удаления оболочек. Подготовленный материал в нужном количестве помещают в фарфоровую ступку, смачивают небольшим количеством воды (примерно 0,1% от массы семян) и при помощи пестика измельчают до получения тонкой однородной кашицеобразной массы. Необходимо помнить, что долгое измельчение может привести к коалесцированию (конденсации) капелек масла в результате механического разрушения защитного адсорбционного слоя естественного эмульгатора семян. Полученную однообразную кашу размешивают с 50—70% воды, добавляемой небольшими порциями. Эмульсию процеживают через холст или двойной слой марли (за исключением эмульсий из семян тыквы), слегка отжимая нерастворимый осадок, который переносят обратно в ступку, размешивают с недостающим количеством воды и вновь процеживают через ту же ткань. Готовую эмульсию доводят до массы, указанной в рецепте, водой.

Пример

Rp.: Emulsi seminum Amygdalarum dulcis 180 ml

D. S. По 1 дес. л. 3 раза в день.

Эмульсию по данной прописи готовят из 18 г очищенных от кожуры семян. Капельки масла при измельчении материала постепенно диспергируют с помощью переходящих в раствор эмульгирующих веществ. Семенные эмульсии нельзя нагревать выше 60°C, совмещать с кислотами, кислыми сиропами и кислыми солями (вызывают коагуляцию белковых эмульгаторов), а также с концентрированными растворами нейтральных солей (оказывают высаливающее действие).

Используют семенные эмульсии редко.

Приготовление масляных эмульсий

Для приготовления масляных эмульсий используют миндальное, оливковое, персиковое, подсолнечное, касторовое, вазелиновое, эфирные масла, рыбий жир, а также бальзамы и другие не смешивающиеся с водой жидкости. Если прописана эмульсия без обозначения масла, то ее готовят из миндального, оливкового, подсолнечного или персикового масла. При отсутствии в рецепте указаний о количестве масла для приготовления 100 г эмульсии берут 10 г масла. Получение масляных эмульсий требует обязательного применения эмульгатора. Выбор эмульгатора и его количество зависят прежде всего от природы и свойств эмульгатора и масла, концентрации эмульсии и ее применения. В качестве эмульгаторов, как уже было сказано, используют анионные ПАВ (мыла), неионогенные (твин-80), некоторые гидрофильные природные вещества (желатозу, пектин), полусинтетические (МЦ, Na-КМЦ), синтетические (эмульгатор Т-2) и другие ПАВ, а также полимеры, разрешенные к медицинскому применению. При необходимости в состав эмульсии вводят консерванты (нипагин, нипазол, кислоту сорбиновую и др.). Технология приготовления масляных эмульсий сводится к растиранию в ступке эмульгатора с маслом и водой. Процесс включает две стадии — получение первичной эмульсии и разбавление ее водой. При получении первичной эмульсии необходимо строго придерживаться количественных соотношений составляющих ее компонентов: масла, эмульгатора и воды. Так, на 10 г масла берут 5 г желатозы и 7,5 мл воды (половинное количество от массы масла и эмульгатора). Первичная эмульсия может быть изготовлена несколькими способами, отличающимися последовательностью смешивания компонентов. Обычно в сухой ступке смешивают при тщательном растирании эмульгатор и масло, после чего к полученной массе добавляют воду и продолжают растирание до появления характерного потрескивания, что является признаком готовности первичной эмульсии. Готовность подтверждается следующей пробой: капля воды при стекании по стенке ступки оставляет широкий след. Готовую первичную эмульсию собирают целлулоидной пластинкой со стенок ступки и головки пестика в центр ступки, после чего добавляют при помешивании оставшееся количество воды. Другой способ заключается в том, что эмульгатор растирают с водой и к массе при тщательном перемешивании добавляют масло.

К полученной первичной эмульсии добавляют необходимое количество воды. Еще один способ: к растертому в ступке эмульгатору приливают смесь масла и воды, быстро растирают до образования эмульсии, после чего при помешивании добавляют оставшуюся воду. Первый способ является оптимальным, так как обеспечивает получение устойчивой эмульсии в более короткий отрезок времени. В процессе эмульгирования движение пестика должно быть направлено в одну сторону и по спирали. Капли масла в этом случае будут вытягиваться в нити и пленки, которые разрываются на более мелкие капли. Беспорядочное движение пестика замедляет процесс эмульгирования.

Введение лекарственных веществ в эмульсии

Лекарственные вещества, входящие в состав эмульсии, вводятся в зависимости от их растворимости в полярной или неполярной фазах. Гидрофильные вещества растворяют в части воды, предназначенной для разбавления первичной эмульсии. Гидрофобные вещества (камфора, ментол, жирорастворимые витамины, гормональные препараты и др.) растворяют в масле до приготовления первичной эмульсии, при этом увеличивают количество эмульгатора в соответствии с количеством и свойствами вещества (до 1/2 от массы масляного раствора).

Например, в рецепте указано 12,0 г масла подсолнечного и 2,0 г камфоры. Количество желатозы должно быть равно 1/2 массы масляного раствора, т. е. 7,0 г. Нерастворимые вещества (фенилсалицилат, сульфаниламиды и др.) прибавляют в виде мельчайших порошков путем тщательного растирания с частью готовой эмульсии.

Это объясняется тем, что их масляные растворы труднее гидролизуются в кишечнике, в связи с чем ослабляются и терапевтические свойства (антисептическое действие).

Пример

Rp.: Emulsi oleosi 100 ml

Camphorae 1,0

M. D. S. По 1 ч. л. 3 раза в день.

Для приготовления эмульсии в фарфоровой чашке на водяной бане при температуре 40—50°C нагревают 10 г масла миндального или персикового и растворяют в нем 1 г камфоры.

В ступке тщательно растирают 5,5 г желатозы, добавляют при растирании 8,25 мл воды и раствор камфоры в масле. Получен-

ную первичную эмульсию разбавляют до требуемой массы (101 г) оставшимся количеством воды.

Пример

Rp.: Ol. Ricini 10,0

Amyli q. s., ut fiat emulsum 100 ml

M. D. S. По 1 дес. л. 3 раза в день.

Из 5 г крахмала (половина массы масла) готовят 10%-ный раствор. В фарфоровую чашку отмеривают 45 мл воды, нагревают до кипения и добавляют смесь из 5 г крахмала с 5 мл холодной воды. Полученную смесь нагревают при постоянном помешивании до кипения. К полуостывшей массе добавляют порциями при тщательном растирании 10 г масла. Первичную эмульсию разбавляют оставшимся количеством воды.

Пример

Rp.: Emulsi olei Ricini 100 ml

Phenylis salicylatis 1,0

M. D. S. По 1 ч. л. 5 раз в день.

Для приготовления эмульсии из 10 г подогретого масла касторового, 5,5 г желатозы (0,5 г желатозы расходуется для стабилизации фенолсалицилата) и 10 мл воды готовят первичную эмульсию. Впоследствии к ней при тщательном растирании добавляют предварительно растертый в тонкий порошок фенолсалицилат. Затем полученную комбинированную систему (суспензию и эмульсию) разбавляют водой до требуемой в рецепте массы. При использовании для приготовления эмульсий сиропа сахарного и других сиропов в процессе расчета общей массы производят перевод миллилитров (так как сиропы в рецепте выписывают по объему) в граммы (так как эмульсии готовят по массе).

Для этого объем сиропа сахарного умножают на его относительную плотность — 1,3 г/мл.

Сиропы добавляют к готовой эмульсии частями при взбалтывании.

Пример

Rp.: Emulsi ex oleis Ricini 160,0

Bismuthi subnitratis 1,0

Sirupi simplicis 20 ml

Ol. Menthae piperitae guttas 5 ml

M. D. S. По 1 ч. л. 3 раза в день.

Для приготовления эмульсии потребуется 16,0 г масла касторового; 8,0 г желатозы; 12 мл воды для образования первичной эмульсии; 124 мл воды для разбавления первичной эмульсии; 1,0 г висмута нитрата основного; 26,0 г сиропа сахарного; 5 капель масла мяты перечной. Общая масса эмульсии составит $(16,0 + 8,0 + 12 + 124 + 1,0 + 26,0 + 5)$ 187,0 г. В ступке растирают 8,0 г желатозы с 12 мл воды. Затем небольшими порциями при тщательном перемешивании добавляют 16,0 г касторового масла и 5 капель масла мяты перечной до появления характерного потрескивания. После этого части вливают 124 мл воды и тщательно перемешивают. Эмульсию процеживают в подставку через двойной слой марли, доводят водой массу до 160,0 г. Измельчают 1,0 г висмута нитрата основного приблизительно с 0,5 г готовой эмульсии (так как это гидрофильное вещество, нерастворимое в воде и масле), добавляют частями всю эмульсию и 20 мл (26,0 г) сиропа сахарного. Готовую эмульсию переносят в отпускной флакон из оранжевого стекла, укупоривают, оформляют.

В аптечной практике достаточно часто готовят эмульсию бензилбензоата.

Пример

Rp.: Benzylis benzoatis 20,0

Saponis viridis 2,0

Aquae destillatae 78 ml

M. D. S. Смазывать кожу рук.

При изготовлении эмульсии допускается замена 1,0 г мыла медицинского таким же количеством эмульгатора Т-2. В фарфоровой чашке расплавляют эмульгатор Т-2, выливают в подогретую ступку, в которую затем добавляют примерно 2 мл горячей воды дистиллированной.

Смесь размешивают до образования сметанообразной массы и частями добавляют остальное количество горячей воды с растворенным в ней 1,0 г мыла медицинского, интенсивно перемешивают.

В последнюю очередь также при постоянном перемешивании добавляют 20,0 г бензилбензоата.

Расслаивание данной эмульсии возможно примерно через 4 дня после изготовления.

Однако она восстанавливается при взбалтывании. Эмульсия стабильна в течение 2 месяцев поэтому возможна ее аптечная заготовка.

Несовместимость

лекарственных веществ в эмульсиях

Эмульсии несовместимы с такими коагулирующими агентами, как электролиты, водоотнимающие вещества и др. Кроме того, коалесценцию эмульсий могут вызвать щелочно-реагирующие вещества.

Пример

Rp.: Emulsi seminis Amygdalarum dulcium 200,0

Barbitali-natrii 1,5

M. D. S. По 1 дес. л. 3 раза в день.

В процессе приготовления препарата по данной прописи при попытке растворить натрия барбитал в приготовленной эмульсии последняя коалесцирует, и створоженная масса всплывает.

Пример

Rp.: Emulsi seminis Amygdalarum dulcium 200,0

Magnesii sulfatis 8,0

Extr. Belladonnae 0,15

Promedoli 0,1

M. D. S. По 1 дес. л. 3 раза в день.

В данном рецепте под влиянием электролита (магния сульфата) эмульсия также теряет устойчивость и коалесцирует.

Пример

Rp.: Emulsii Ol. Ricini 100,0

Sirupi Cerasi 10,0

M. D. S. По 1 дес. л. 2 раза в день.

Ягодные (малиновый, вишневый) и другие сиропы разрушают эмульсию за счет дегидратирующего действия концентрированных сахарных растворов.

Хранение эмульсий

Правильно приготовленные эмульсии сохраняют однородность в течение нескольких дней. Начинаясь расслоение вследствие всплывания дисперсной фазы можно устранить взбалтыванием перед употреблением.

Повышение температуры, как и резкое охлаждение, ускоряет расслоение, поэтому эмульсии следует хранить в прохладном месте.

Последнее требование, кроме того, объясняется еще и тем, что во многих случаях эти лекарственные формы являются недостаточно стабильными микробиологически: белковые и углеводные эмульгаторы, обладая питательными свойствами, часто, особенно в летнее время, создают благоприятные условия для развития и жизнедеятельности микрофлоры, что часто приводит к порче эмульсий.

Отпуск эмульсий

Эмульсии готовят *ex tempore* и отпускают с этикетками «Перед употреблением взбалтывать», «Хранить в прохладном месте».

Контроль качества коллоидных растворов, суспензий и эмульсий

Контроль качества коллоидных растворов, суспензий и эмульсий проводится так же, как и всех жидких лекарственных форм. Качества суспензий и эмульсий проверяют по следующим показателям — однородности частиц дисперсной фазы, времени расслаивания (отстаивания). Кроме того, для суспензий также оценивают ресуспендируемость и сухой остаток, а для эмульсий — термостойкость и вязкость. Однородность частиц дисперсной фазы определяют при помощи микроскопа. В качественных суспензиях и эмульсиях не должно быть неоднородных, крупных частиц дисперсной фазы. Размер частиц не должен превышать показателей, указанных в частных статьях. В большинстве случаев размер частиц дисперсной фазы суспензий не должен превышать 50 мкм. Время расслаивания контролируют по величине отстоявшегося слоя при хранении. На основании этого судят об устойчивости суспензий: чем меньше высота отстоявшегося слоя, тем больше устойчивость. Расслаивание эмульсий определяют центрифугированием. Эмульсию считают устойчивой, если расслаивание не отмечается при центрифугировании со скоростью 1500 об/мин. При нарушении агрегативной устойчивости суспензий и эмульсий они должны восстанавливать равномерное распределение частиц по всему объему (ресуспендируемость). В качественных дисперсных системах восстановление однородности происходит после 24 ч хранения при взбалтывании в течение 15—20 с, после 3 суток хранения — в течение 40—60 с. Сухой остаток суспензий определяют с целью проверки точности их дозирования. Для этого отмеривают необходимое количество суспензии, высушивают и устанавливают массу сухого остатка. Так как эмульсии это

неустойчивые системы, легко расслаивающиеся при нагревании, то к показателям качества, кроме перечисленных, относят их термостойкость. Эмульсия считается устойчивой, если выдерживает нагревание при температуре 50°C без расслаивания. В эмульсиях определяют также вязкость. Это осуществляется, как правило, с помощью специальных приборов — вискозиметров.

Линименты

Линиментами (*linimenta*) называется обособленная группа жидких лекарственных веществ для наружного употребления. Их название (от лат. *linire* — «втирать, натирать») указывает на способ применения — путем втирания в кожу, реже в виде повязок и тампонов. В некоторых случаях линименты относят к категории жидких мазей и рассматривают в соответствующих разделах. Однако большинство этих лекарственных форм представляет собой текучие жидкости, обладающие различной степенью вязкости (от легкоподвижных до имеющих консистенцию жидкой сметаны или густых сливок). Лишь некоторые линименты обладают сравнительно плотной консистенцией и представляют собой механически непрочные системы, легкоплавящиеся при температуре человеческого тела.

Линименты в большинстве случаев назначают в качестве раздражающего или анальгезирующего средства. Реже их применяют как вяжущее, противовоспалительное, высушивающее, инсектицидное или дезинфицирующее.

По физико-химической природе линименты являются дисперсными системами, образованными в жидких дисперсионных средах.

Они относятся к группе жидких или легкоразжижающихся лекарственных средств.

Многие линименты отличаются высокой степенью устойчивости при хранении и изготавливаются в заводских условиях. Лекарственные вещества в линименты вводятся по тому же принципу, что и в мази.

Соответственно, получают гомогенные, суспензионные, эмульсионные и комбинированные линименты.

По характеру дисперсионной среды линименты классифицируют на четыре группы — жирные, спиртовые, мыльно-спиртовые и вазолименты.

Жирные линименты

Жирные линименты (*Linimenta pinguia*) имеют в своем составе жир или жироподобного вещества. Чаще всего для этих целей используются жирные масла или приготовленные на них растворы, реже — парафиновое масло, сплавы вазелина или ланолина. Жирные линименты также делятся на две группы: они могут быть гомогенными или гетерогенными.

Гомогенные жирные линименты содержат хлороформ, скипидар, метилсалицилат, эфир и разнообразные медикаменты, растворимые в жирах или их смесях с перечисленными веществами. Так как они представляют собой жидкие смеси взаиморастворимых компонентов, то фактически их можно отнести к неводным растворам в нелетучих растворителях. К гомогенным жирным линиментам относятся хлороформное масло (*Chloroformii* 1,0, *Olei Helianthi* 2,0), салинимент (*Methylis salicylatis* 1,0, *Olei Hyoscyami* 3,0, *Chloroformii* 1,0), сложный скипидарный линимент (*Olei Hyoscyami* 2,0, *Olei Terebinthinae* 2,0, *Chloroformii* 1,0) и др. Готовят гомогенные линименты по массе в сухом флаконе для отпуска по правилам приготовления неводных растворов и смешивания жидкостей. При изготовлении этих препаратов придерживаются следующих правил:

- 1) вначале во флакон помещают сухие лекарственные вещества, растворяют в соответствии с их растворимостью в компонентах основы;
- 2) летучие и пахучие жидкости, такие как скипидар, метилсалицилат, эфирные масла, добавляют в последнюю очередь;
- 3) жирорастворимые лекарственные вещества (камфору, ментол, тимол, анестезин) в концентрации до 3% помещают во флакон для отпуска, добавляют растворитель (масло) и нагревают на водяной бане при температуре не выше 50°C.

Пример

Rp.: Mentholi 1,0

Camphorae 2,0

Lanolini anhydrici 3,0

Ol. Helianthi ad 50,0

M. D. S. Втирать в суставы.

Технология приготовления линимента: 44 г масла подсолнечного расплавляют в фарфоровой чашке на водяной бане с 3 г без-

водного ланолина. В полученном теплом сплаве растворяют камфору и ментол. Жидкость сливают в стеклянную банку и закупоривают. В данной прописи вместо камфоры в состав жидкости можно ввести 20 г масла камфорного (10%-ной камфоры), уменьшив при этом количество масла подсолнечного до 26 г. Хотя этот линимент и относится к группе гомогенных, однако при охлаждении сплава из него выкристаллизовываются компоненты ланолина, образуя систему, близкую к студням.

Пример

Rp.: Lanolini anhydrici 15,0

Methyl salicylatis 10,0

Camphorae 2,0

Ol. Hyoscyami 50,0

M. D. S. Для растирания.

В рецепте прописан гомогенный линимент (раствор камфоры и метилсалицилата в сплаве ланолина безводного с маслом белены). Для его приготовления в сухую ступку вначале помещают камфору, отвешивают ланолин безводный, добавляют масло беленное, нагревают на водяной бане при температуре не более 50°C до расплавления ланолина и растворения камфоры. Полученный препарат перемешивают до полного охлаждения. В последнюю очередь добавляют метилсалицилат, который представляет собой летучую пахучую жидкость, и перемешивают.

Пример

Rp.: Iodi 1,5

Spiritus aethylici 90% — 10 ml

Chloroformii 25,0

Paraffini 10,0

M. D. S. Наносить в виде сетки.

Технология приготовления: в тарированный сухой отпусковой флакон помещают йод, измельченный парафин и хлороформ, смесь ставят на водяную баню и нагревают при температуре не более 60°C до полного растворения йода и парафина. Затем добавляют спирт этиловый. Укупоривают, перемешивают, оформляют к отпуску.

Данный линимент (йодно-парафиновый) применяется при ревматизме, невралгии. В обычных условиях представляет собой непрозрачную плотную массу, которая при нагревании переходит в раствор.

Гетерогенные линименты классифицируют на суспензионные и эмульсионные.

Суспензионные жирные линименты в аптечной практике встречаются достаточно редко в связи с трудностями равномерного распределения твердых осадков в вязких жирных средах при взбалтывании. При изготовлении суспензионных линиментов лекарственные вещества вначале диспергируют с одним из имеющихся в прописи жидких компонентов, наименее вязким и нелетучим. В отличие от мазей суспензионные линименты характеризуются невысокой седиментационной устойчивостью, поэтому для ее повышения используют загустители (в первую очередь аэросил в количестве 3—5% от общей массы линимента).

Пример

Rp.: Xeroformii

Picis liquidae aa 3,0

Aerosili 5,0

Ol. Ricini 89,0

M. D. S. Бальзамический линимент Вишневского.

Для его изготовления в ступке тщательно растирают ксероформ с половинным количеством дегтя, после чего добавляют оставшееся количество дегтя, тщательно перемешивают. При растирании добавляют масло касторовое, загущенное предварительно аэросилом до получения однородной массы густой и вязкой консистенции.

Более распространены эмульсионные жирные линименты, которые могут иметь структуру эмульсий типа «масло в воде» или «вода в масле». Эмульсионные линименты, так же как суспензионные, нуждаются в стабилизации, которую можно повысить с помощью эмульгатора Т-2 и других ПАВ. В некоторых случаях эмульгаторы образуются в результате взаимодействия ингредиентов, входящих в состав линимента.

Пример

Rp.: Ol. Helianthi 74,0

Liquoris Ammonii caustici 25,0

Ac. oleinici 1,0

M. D. S. Легучая (аммиачная) мазь.

Для приготовления линимента кислоту олеиновую смешивают с маслом подсолнечным и к полученному раствору прибавляют спирт нашатырный, смесь сильно взбалтывают. При взаимодей-

ствии олеиновой кислоты с аммиаком происходит химическая реакция, в результате которой образуется аммония олеат (аммиачно-олеиновое мыло), выполняющий роль эмульгатора. При этом на 1 г кислоты олеиновой расходуется только 0,0603 г аммиака, поэтому готовый линимент содержит большое количество свободного аммиака, обуславливающего щелочную реакцию смеси и резкое раздражающее действие. Однако при хранении такой линимент сильно загустевает, уплотняется и становится негодным к употреблению. Это объясняется превращением аммониевых солей жирных кислот в амиды этих кислот. Поэтому аммиачный линимент не готовят на длительное время. Для увеличения срока годности при изготовлении линимента масло подсолнечное можно заменить на эсилон-4. Внешний вид и количественное содержание компонентов в таком аммиачно-силиконовом линименте не изменяются в течение 2 лет. Помимо этого, на его основе можно готовить более сложные лекарственные препараты, вводя лекарственные вещества в эсилон-4 или раствор аммиака в зависимости от их растворимости.

Внешне летучая мазь представляет собой однообразную беложелтую жидкость с сильным аммиачным запахом, имеющую консистенцию сливок. Линимент применяется в качестве сильного раздражителя кожи в чистом виде, а также входит в состав разнообразных сложных линиментов.

Спиртовые линименты

Спиртовые линименты (*Linimenta spirituosa*) представлены лекарственными спиртами, их смесями, а также различными спиртовыми растворами лекарственных препаратов. Особенностью их является то, что в состав линиментов часто входит настойка стручкового перца.

Пример 1

Rp.: T-rae Capsici 3,0

Spiritus camphorati 2,0

Liquoris Ammonii caustici 1,0

M. D. S. Сложный перцовый линимент.

Пример 2

Rp.: T-rae Capsici

Spiritus camphorate aa 4,0

M. D. S. Камфорно-перцовый линимент.

Сапонименты

В состав сапониментов (*Saponimenta*) входят спиртовые растворы мыла, которые являются дисперсионной средой. При втирании сапонименты вызывают эмульгирование кожного жира, что способствует быстрому и глубокому проникновению в толщу кожи растворенных в них лекарственных веществ. Мыльные линименты отличаются быстро наступающим и сильно выраженным терапевтическим действием, вызывают разбухание верхних слоев и разрыхляют эпидермис. Различают две группы сапониментов в зависимости от характера входящего в их состав мыла: жидкие (содержат мыло калийное) и плотные (содержат мыло натриевое).

Пример

Rp.: Camphorae 3,0

Ol. Hyoscyami

Ol. Terebinthinae aa 10,0

Spiritus saponati 30,0

M. D. S. Применять при миозитах.

Технология приготовления линимента сводится к следующему: камфору растирают в слегка подогретом беленном масле.

К полученному раствору прибавляют скипидар и мыльный спирт. Жидкость сильно взбалтывают, в результате чего образуется эмульсионный линимент типа «масло в воде».

Пример

Rp.: Saponis medicinalis 4,5

Spiritus aethylici 45 ml

Camphorae 1,0

M. D. S. Для растирания.

Для изготовления линимента по этому рецепту в колбу, снабженную обратным холодильником, помещают медицинское мыло, добавляют 90°-ный спирт и слегка нагревают до растворения мыла.

Затем смесь быстро фильтруют через бумажный или стеклянный фильтр.

Растворяют камфору, при этом, если требуется по прописи, добавляют эфирные масла, раствор аммиака. Готовый линимент разливают в широкогорлые банки для отпуска, укупоривают и быстро охлаждают.

Вазолименты

Вазолименты (*Vasolimenta*) представляют собой разновидность линиментов, приготовляемых на основе вазелинового масла, вследствие чего они не приобретают прогорклый запах и в большинстве случаев допускают возможность заготовки на длительное время. Сложные вазолименты — это растворы различных лекарственных препаратов, растворимых в жирах, обыкновенном или простом вазолименте.

Пример

Rp.: Acidi oleinici 30,0

Liquoris Ammonii caustici spirituosus 10,0

Ol. vaselini flavi 60,0

M. D. S. Простой вазолимент.

Для его изготовления кислоту олеиновую растворяют в спиртовом 10%-ном растворе аммиака, а затем к раствору прибавляют масло вазелиновое.

Препарат внешне является прозрачной желто-бурой маслянистой жидкостью, которая легко смешивается с жирными маслами, хлороформом, эфиром, бензином.

При смешивании с водой образует эмульсии, а при нагревании теряет аммиак.

Полученный вазолимент хорошо резорбируется кожей и передает ей растворенные в нем лекарственные вещества. Сложные вазолименты получают путем растворения соответствующих лекарственных препаратов в простом вазолименте.

Наиболее распространенный сложный вазолимент — йод-вазоген, содержащий 10% йода.

Комбинированные линименты

Кроме перечисленных, существует группа комбинированных линиментов, в состав которых входят два или более лекарственных вещества с различными физико-химическими свойствами. Технология их приготовления идентична мазям такого же типа. Примером комбинированных линиментов может служить суспензионно-эмульсионный линимент, изготовляемый в аптеках и содержащий 4,0 г стрептоцида, 10,0 г масла касторового, 20,0 г димексида, 6,0 г эмульгатора Т-2 и 40 мл воды. В процессе приготовления стрептоцид вводят по типу суспензий, остальные компоненты образуют эмульсию.

Опodelьдоки жидкие

Еще одной разновидностью линиментов являются опodelьдоки жидкие, которые также представляют собой мягкую лекарственную форму для наружного применения. Опodelьдоки жидкие гомеопатические — это гомогенная дисперсная система, в состав которой входит смесь гомеопатических лекарственных средств с основой (раствор мыла калийного в спирте этиловом) обычно в соотношении 1:10. Основу изготавливают путем смешивания спирта мыльного сложного, воды очищенной и спирта этилового 96%-ного в соотношении 2:1:1. Для получения опodelьдоков в основу вводят различные настойки гомеопатические матричные в концентрации 3,5 или 10%, а также смеси настоек или их разведений, эфирные масла и другие лекарственные вещества.

Несовместимость лекарственных веществ в линиментах

При приготовлении линиментов по индивидуальным прописям возможны случаи несовместимости препаратов. Например, могут иметь место попытки сочетания несмешивающихся между собой жидких лекарственных веществ.

Хранение линиментов

Все линименты должны приготавливаться на непродолжительный срок, лучше *ex tempore*, так как в большинстве случаев это недостаточно стойкая лекарственная форма. Хранят линименты в прохладном и защищенном от света месте, в хорошо укупоренных флаконах. Линименты, содержащие летучие и термолабильные вещества, хранят при температуре не выше 10°C.

Отпуск линиментов

Густые линименты отпускают в широкогорлых банках или тубах. Линименты-взвеси отпускают с этикеткой «Перед употреблением взбалтывать».

**ПРЕПАРАТЫ ИЗ СВЕЖИХ РАСТЕНИЙ
И СПЕЦИАЛЬНО ПОДГОТОВЛЕННОГО
РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ**

Лечебное действие многих видов лекарственных растений, применяемых в медицине, связано с наличием в них различных биологически активных веществ, которые при поступлении в организм человека вызывают тот или иной физиолого-биологический результат. Эти действующие физиологически активные вещества имеют весьма разный состав и относятся к разным классам химических соединений.

**Содержание биологически активных веществ
в лекарственных растениях**

Гликозиды

Представляют собой значительную группу веществ, которые не содержат азот и состоят из сахаристой и несахаристой частей. Несахаристая часть в основном и определяет действие гликозидов. Гликозиды, в отличие от алкалоидов, быстро разрушаются при хранении своими же ферментами. Различные физические факторы также приводят к их разрушению. Ферменты довольно быстро разрушают гликозиды в только что собранных растениях, и растения теряют свои лечебные свойства. Учитывая это, после сбора растений, содержащих гликозиды, сырье надо быстро сушить и хранить, избегая увлажнения растений, так как в сухом материале ферменты незначительно проявляют свое разрушительное действие. Для лечения принято использовать определенные группы гликозидов: антрагликозиды, сапонины, сердечные гликозиды, флавоноидные гликозиды, горечи. Наибольшее значение придается сердечным гликозидам. Среди многих средств, ко-

торые применяют для лечения патологии сердечно-сосудистой системы, препараты из растений составляют основную часть. Среди растений, в которых образуются гликозиды сердечного действия, можно выделить ландыш, разные виды наперстянки, горицвет и др. Такие растения играют основную роль при лечении наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний. Растения, из которых извлекаются сердечные гликозиды, имеют высокую токсичность и являются ядовитыми. Широко применяются в медицине гликозиды, которые оказывают послабляющее действие. Это антрагликозиды, находящиеся в ревене, кассии, крушине, алоэ и других растениях. Антрагликозиды имеют низкую токсичность, преимущественно красно-оранжевую окраску, при хранении устойчивы. Растения, в которых содержатся горькие гликозиды, применяют в медицинской практике как горечи для улучшения аппетита у больных. Такие гликозиды находят в горечавке, одуванчике, полыни, золототысячнике и др. Горечь повышает перистальтику желудка и улучшает выделение желудочного сока, пища при этом лучше усваивается. Выделяют еще один вид гликозидов — сапонины. Сапонины найдены у многих семейств растений, среди них основное значение имеет семейство гвоздичных. Растения, в которых содержится сапонин, применяют в лечебной практике для отхаркивания мокроты (первоцвет и корни истода), как желчегонные (трава зверобоя), усиливающие диурез (трава толокнянки). Сапонины оказывают и другие действия, такие как понижение АД, потогонное действие, вызывание рвоты и т. д. Большую роль имеет и группа флавоноидных гликозидов. Эти вещества названы за их желтую окраску; являются фенольными соединениями. У флавоноидных гликозидов имеется Р-витаминная активность, им присуще антибактериальное, желчегонное и радиопротекторное действие.

Алкалоиды

Это природные соединения, содержащие азот, сложные по структуре. Являются веществами различной химической структуры. Содержатся в растениях в виде солей или оснований. Одним из самых первых открытых алкалоидов был морфий. Впоследствии из различных растений были извлечены высокоактивные алкалоиды, такие как бруцин, стрихнин, хинин, кофеин, никотин, атропин и др. Сейчас они широко используются в медицине. Начало применения алкалоидов в XX в. имело для медицины большое значение. Для лечения алкалоиды употребляют в виде солей,

потому что они хорошо растворяются в воде, вследствие чего повышается их активность. Алкалоидосодержащие лекарственные вещества, имеют большое значение в регулировании физиологических процессов в человеческом организме, что позволяет использовать их при терапии многих заболеваний. Свойства алкалоидов очень обширны и включают в себя гипертензивное и гипотензивное действие, стимулирующее и транквилизирующее действие на ЦНС и т. д. Среди растений имеется целая группа, которая содержит алкалоиды (белладонна, чай, барвинок розовый, секуринага, кубышка, эфедрa и др.), из них производят разные лечебные препараты. Доля алкалоидов в растениях различна в зависимости от климата, времени заготовки, особенностей выращивания.

Фурукумарины и кумарины

В растениях они содержатся в чистом виде, но могут быть соединены с сахарами в виде гликозидов. Фурукумарины и кумарины обладают низкой водорастворимостью и довольно высокой светочувствительностью. Кумарины чаще всего находятся в растениях, относящихся к бобовым, зонтичным, рутовым, больше всего их находится в плодах и корнях. Среди этой группы наибольшее значение имеют фурукумарины. В ходе проведенных исследований было доказано, что многие из фурукумаринов оказывают разное фармакологическое действие. Препараты из них можно использовать как эстрогены, сосудорасширяющие, спазмолитические и противоопухолевые средства.

Витамины

Это сложные органические вещества, которые нужны организму человека в очень малых дозах, они требуются для правильного развития и работы всего организма. В первую очередь витамины нужны для участия в обмене веществ, регуляции процесса усвоения и дальнейшей переработки основных пищевых ингредиентов, таких как белки, жиры и углеводы. При недостаточном поступлении или усвоении витаминов страдает обмен веществ, нарушается нормальная работа организма. Сейчас насчитывается примерно около 30 натуральных витаминов, большинство этих витаминов находится в лекарственных растениях. Организму любого животного необходимо поступление извне примерно 20 витаминов, другие витамины вырабатываются самим организмом. Степень необходимого потребления человеком витаминов

находится в прямой зависимости от особенностей его жизни и работы, соблюдения здорового образа жизни, климатических условий, погоды и др.

Эффективность действия витаминов может зависеть от примеси других химических веществ, таких как слизи и камеди, органические кислоты, жирные масла, пигменты, фитонциды, ферменты, микроэлементы и др. Чаще всего лечебный эффект растений, содержащих витамины, не связан с действием одного вещества, а проявляется только в сочетании с действиями других веществ, входящих в них. Изолированное использование только действующего вещества не даст нужного лечебного эффекта, какой получают при использовании самого растения или суммарной вытяжки из него (как то валериана, шиповник, наперстянка, левзея и др.).

Эфирные масла

Представляют собой летучие, душистые вещества. Они могут содержаться в разных частях растения, чаще всего в цветах, плодах или листьях. Для извлечения масел из растений используется простая технология с применением горячей воды и пара. Несмотря на то что эти соединения внешне похожи на жирные масла, они не относятся к ним, так как они являются смесями различных терпеноидных и терпеноподобных веществ и их производных. Насчитывается более 2 000 растений, содержащих эфирные масла, такие как тимьян ползучий, мята перечная, душица, валериана лекарственная, полынь горькая, шалфей лекарственный, укроп огородный, мелисса лекарственная и др. Насыщенность растений эфирными маслами зависит от многих факторов, таких как климат, особенности выращивания, время заготовки. Наиболее значимыми фармакологическими свойствами эфирных масел является наличие противовоспалительных, противомикробных, противовирусных и противоглистных свойств. Отдельные масла этой категории воздействуют на деятельность сердечно-сосудистой системы и ЦНС, обладают стимулирующими, общеукрепляющими и болеутоляющими свойствами, снижают АД, расширяют сосуды головного мозга и сердца. Широко используется такое свойство эфирных масел, как возможность успокаивать кашель и улучшать отхождение мокроты. Кроме того, они могут возбуждать дыхательный центр и улучшать работу кишечника. Эфирные масла нашли широкое применение и в химико-фармацевтической промышленности, где они улучшают вкус и запах лечебных препаратов

(например, кориандровое, мятное и другие масла). Эфирные масла обладают выраженной чувствительностью к действию влаги и кислорода, при этом они теряют запах и происходит процесс осмоления. Поэтому надо строго придерживаться правил сбора, сушки, обработки, хранения и приготовления лекарственных форм из растений, содержащих эфирные масла.

Дубильные вещества

Являются танинами и называются так, потому что могут дубить кожу и придавать ей водонепроницаемые свойства. Раньше для этого пользовались корой дуба, отсюда произошло такое название, как дубление, а сами вещества были названы дубильными. Дубильные вещества в основе своей являются производными многоатомных фенолов. В той или иной мере они могут содержаться практически во всех известных растениях. Дубильные вещества выделяются из разных частей растений, но больше всего их находится в древесине и коре деревьев и кустарников, а также в корневищах и корнях черемухи, дуба, березы, ревеня, зверобоя, полыни, пижмы, черники. У дубильных веществ отмечается малая токсичность. При достаточно большом содержании в растениях танинов их можно применять как вяжущие и бактерицидные средства при заболеваниях желудка и кишечника, тонзиллитах, гнойных процессах в легких т. д. Дубильные вещества эффективны против воспалительных процессов на слизистых, так как они образуют защитную пленку, препятствующую дальнейшему воспалению. При ожогах, ранах и ссадинах танины, нанесенные на места повреждений, останавливают кровь и снимают воспаление. Танины являются антидотами алкалоидов и солей тяжелых металлов и применяются при отравлении ими. При взаимодействии с воздухом дубильные вещества окисляются и принимают темно-бурый или красно-бурый цвет (поэтому так буреют разрезанные яблоки, айва, картофель, редис и др.).

Смолы

По химическому строению они приближаются к эфирным маслам и чаще всего находятся в растениях вместе с ними. По консистенции смолы — довольно густые жидкости, липкие и имеющие характерный аромат. Если смолы продолжительное время не засыхают, то их называют бальзамами.

Большое содержание смолы отмечается в почках березы, много содержится в хвое, в корнях ревеня и др.

Растительные смолы можно использовать для лечебных целей. У них отмечается ярко выраженное бактерицидное и противогрибковое действие.

В практической медицине смолы используют в изготовлении пластырей, настоек, слабительных средств.

Как собирать и сушить лекарственные растения

Лекарственное растительное сырье (ЛРС) — это целые лекарственные растения или их части, которые используют в высушенном (реже в свежем) виде как лекарственные средства.

Лекарственное средство растительного происхождения — это средство, обладающее определенным фармакологическим свойством, разрешенное в установленном порядке к применению в лечебных, профилактических или диагностических целях (для фитотерапии и фитопрофилактики). При заготовке ЛРС от дикорастущих видов часть растений оставляют нетронутыми для обсеменения и возобновления зарослей. Обычно это 2—3 хорошо развитых растения на 1 м². Сбор сырья культивируемых видов проводят вручную или механизированным путем. С площади посевов стремятся получить максимальное количество сырья. На плантациях листья, цветки, травы собирают несколько раз за лето по мере отрастания; подземные части выкапывают осенью и чаще у 2—3-летних растений, когда их размеры значительны, а дальнейший ежегодный прирост несуществен.

Сбор ведут в сухую солнечную погоду, после того как обсохнет роса, примерно с 11 до 17 ч.

Ядовитые и сильнодействующие растения собирают только специально подготовленные работники. Руки защищают рукавицами, к лицу не притрагиваются. Активные вещества образуются и накапливаются в растениях в определенные периоды их развития, поэтому заготовку сырья надо проводить в строго определенное время.

Распределяются эти вещества в растениях также неодинаково: у одних (ландыша, толокнянки, подорожника, брусники, вахты) они сосредоточены в листьях, у других (валерианы, кубышки, щавеля конского, аира, кровохлебки) — в корнях и корневищах, у третьих (липы, ромашки, бессмертника, боярышника, пижмы) — в цветках, у четвертых (шиповника, земляники, калины, черники, можжевельника, малины) — в плодах и т. д.

Надземные части растений накапливают максимальное количество действующих веществ в период цветения, в это время их обычно и собирают. Плоды наибольшее количество целебных веществ содержат во время полного созревания; кора пригодна к сбору в период весеннего сокодвижения; корни и корневища — поздней осенью после увядания надземной части растений; почки — ранней весной. Все надземные части растений желательно собирать в хорошую погоду, поскольку, увлажненные росой или дождем, они портятся при сушке.

Подземные части растений можно выкапывать в любую погоду, так как перед сушкой их необходимо мыть. Сушка в сыром или плохо проветриваемом помещении так же, как запоздалый или преждевременный сбор растений, может испортить сырье, поэтому необходимо знать ее основные правила. Есть несколько способов сушки растительного сырья — воздушная теневая, воздушная солнечная и тепловая с искусственным подогревом. Воздушная теневая сушка применяется для трав, листьев и цветков, которые под влиянием прямых солнечных лучей теряют естественную окраску (буреют), при этом количество действующих веществ в них уменьшается. Такое сырье сушат в хорошо проветриваемых помещениях или на чердаках, обязательно в тени, можно под специальным навесом. Закрытые помещения можно оборудовать стеллажами с выдвижными рамами, обтянутыми сетками. Можно сушить сырье и на марлевых гамаках, подвешенных на чердаке между стропилами. В гамаках марлю натягивают на распорки, чтобы она не морщилась и не сбивалась. Гамаки очень удобны для сушки, так как в этом случае сырье вентилируется не только сверху, но и снизу, и с боков, поэтому сушка идет быстрее. Воздушная солнечная сушка применяется для корневого и корневищного сырья, содержащего дубильные вещества и алкалоиды, а также для сочных плодов. При воздушных способах сушки сырье раскладывают тонким слоем (1—3 см) и не менее 1 раза в сутки переворачивают; при солнечной сушке сырье на ночь убирают в помещение, а при теневой на ночь закрывают двери и окна помещения, в котором находится сырье. Тепловая сушка с искусственным подогревом оптимальна для всех видов сырья, но температурный режим для каждого вида различен. Травы, листья, цветки, корни, корневища и луковицы сушат при температуре 50—60°C, плоды и семена — при 70—90°C, все сырье, содержащее эфирные масла, — при 35—40°C. Для такого способа можно

изготовить специальные сушилки. При их отсутствии сырье сушат в (на) печах или в духовках. Для проверки температуры при отсутствии термометра можно бросить в печь или духовку бумажку: если она не будет обугливаться и сильно желтеть, сырье можно сушить. Пламя газовой горелки духовки должно быть при этом минимальным (регулятор нагрева электродуховки устанавливается на «1»), дверца духовки приоткрывается. В зависимости от того, какая часть растения заготавливается в качестве лекарственного сырья, различают несколько основных способов сбора и сушки. Почку следует сушить очень осторожно, длительное время и в прохладном помещении, так как в тепле они быстро распускаются. Крупные почки (сосны, тополя) срезают с побегов непосредственно на месте, а мелкие (березы) заготавливают вместе с побегами длиной 50—60 см и обирают их только после сушки. С целью охраны лекарственных растений заготовку почек желательно вести на лесосеках, во время санитарных рубок и рубок ухода, а также в посадках, но в этом случае — исключительно с нижних побегов.

Для заготовки коры обычно спиливают или срубают молодые растения или побеги, а затем полностью снимают с них гладкую кору (старая растрескавшаяся кора содержит много пробки и мало действующих веществ). Частичную заготовку коры (т. е. не со всего побега, а только с одной его стороны), практиковавшуюся до недавнего времени, проводить не следует, поскольку поврежденные растения легко заражаются патогенными микроорганизмами и становятся источником заболеваний, что приводит к антисанитарному состоянию растительного сообщества. Заготовку коры, как и почек, лучше проводить на месте различных рубок в лесном хозяйстве, но можно и под пологом леса, а также на возобновляющихся лесосеках.

Для коры предпочтительна теплая сушка, так как в тот период, когда ее заготавливают, еще слишком прохладно и сыро, чтобы сушить сырье на воздухе.

Во время сушки необходимо следить за тем, чтобы куски коры, загнутые желобками, не вкладывались друг в друга, иначе они плесневеют и загнивают изнутри. Кору можно хранить от 3 до 5 лет.

При заготовке листьев следует срывать только нижние, чтобы не повредить цветению и плодоношению растений. Толстые и сочные черешки замедляют сушку, содержат мало действующих веществ, поэтому их удаляют (у вахты, мать-и-мачехи).

При сборе листьев крапивы вначале растения скашивают, а когда листья подвянут и потеряют жгучесть, их обрывают. Мелкие кожистые листья (у толокнянки, брусники) не стоит обрывать руками, лучше вначале высушить побеги растений, а потом с них оборвать листья, ветки и выбросить стеблевые части. Окончательную сушку проводят на решетках. Листья с тонкими листовыми пластинками сохнут неравномерно: листовые пластинки высыхают, а жилки и черешки остаются еще мягкими. Поэтому такие листья сушат до тех пор, пока и черешки не станут ломкими. После сушки листья сгребают в кучу и оставляют на несколько дней; благодаря гигроскопичности они слегка увлажняются и при упаковке меньше крошатся. Листья хранятся от 1 года до 3 лет.

Под термином «*трав*а» в фармакогнозии подразумеваются облиственные и цветущие побеги травянистых растений, либо вся надземная часть, либо только верхушки стеблей; для некоторых видов (чабреца, донника) под термином «трав» подразумевается смесь листьев, цветков и мелких стеблей, а иногда и целиком все растение вместе с корнями (например, сушеница топяная). Траву собирают, срезая ножом, серпом или секатором всю надземную часть на уровне нижних листьев. Оголенные стебли не трогают. Если растение образует чистые заросли, их скашивают косой, а перед сушкой удаляют посторонние примеси. У растений с жесткими стеблями (полыни, череды, донника) собирают отдельно листья и цветущие верхушки. При заготовке травы сырье надо срезать, а не срывать, чтобы не вырвать с корнем все растение. В домашних условиях траву сушат обычно в тонких пучках, подвешивая их на веревках.

В целом для травы рекомендуется обычная сушка — теневая или тепловая с искусственным подогревом. Хранят сырье 1—2 года.

Цветки следует собирать в начале цветения растений. Несвоевременно собранные, они теряют окраску или сильнее, чем обычно, измельчаются при сушке. Под термином «цветки» подразумеваются не только отдельные цветки, но и части цветка (у коровяка, например, собирают только венчики) и даже целые соцветия (корзинки ромашки, ноготков или соцветия липы вместе с кроющим листом и др.). При заготовке цветки обрывают без цветоножек, а корзинки растений семейства сложноцветных собирают, прочесывая при сборе, после чего обрывают цветоножки. Корзинки сложноцветных собирают в фазе горизонтального расположения

язычковых цветков, а те растения, которые имеют только трубчатые цветки, — в начале распускания краевых цветков. Повышенная измельченность высушенных цветков снижает качество лекарственного сырья или делает его непригодным к употреблению. Цветки — самые нежные части растения, поэтому их нельзя укладывать плотно в закрытую тару. Лучше всего собирать их в корзину и после сбора сразу высушивать, раскладывая слоем в 1 см и не переворачивая, чтобы не перетерлись. В процессе сушки можно ворошить только корзинки сложноцветных — пижмы, ромашки, календулы и др. Срок хранения цветочного сырья до 2 лет.

Плоды и семена следует собирать вполне зрелыми, за редким исключением. У растений с растянутым цветением плоды созревают неодновременно, и в то время, как часть плодов еще не дозрела, спелые уже осыпаются, что приводит к большим потерям. В этом случае верхушки растений срезают в тот момент, когда половина плодов созреет, затем растения связывают в пучки и подвешивают для дозревания всех плодов в сухом помещении. Созревая, плоды осыпаются, их легко можно собрать, а сухие снопики обмолотить. Плоды зонтичных (аниса, фенхеля, тмина) следует собирать рано утром при росе или в сырую погоду. Сухие плоды и семена при созревании теряют влагу и почти не нуждаются в сушке. В случае надобности их досушивают на открытом воздухе или в помещении. После этого отсеивают от пыли и посторонних примесей и окончательно очищают на веялках. Сочные плоды надо собирать утром или вечером, когда спадает жара, иначе они быстро портятся, а складывать их лучше в небольшие корзинки и как можно быстрее доставлять к месту сушки. В них не должно быть примесей листьев, а также незрелых, загрязненных или испорченных плодов, поэтому сортировать их следует не перед сушкой, а во время сбора, когда они слегка увлажнены и легко деформируются. Только плоды шиповника надо собирать несколько недозрелыми: в это время стенки их упруги и не деформируются при транспортировке. Срок хранения сухих плодов и семян до 3 лет.

Корни и корневища собирают главным образом осенью, когда надземная часть растений начинает желтеть и увядать. Можно выкапывать их весной, до того как надземные части тронутся в рост, однако после перезимовки надземная часть растения не

всегда сохраняется и поэтому трудно бывает определить, где именно оно растет.

Когда же появляются побеги с листьями, на образование которых растение затрачивает питательные вещества, содержащиеся в корнях, заготавливать сырье не имеет смысла, так как оно уже непригодно к использованию.

Корни и корневища большинства растений нельзя выдергивать, поскольку обычно самая большая и ценная часть корня отрывается и остается в земле.

Разумнее всего выкапывать их лопатой. Выкопанное сырье отряхивают от земли, отрезают всю надземную часть, а затем промывают проточной водой до чистоты.

Промытые корни раскладывают на рогоже, чистой траве, мешках или плотной бумаге и слегка подсушивают.

Затем очищают от остатков стеблей, мелких корешков, поврежденных или сгнивших частей и сушат.

Корни и корневища лекарственных растений ни в коем случае нельзя мыть горячей водой, так как при этом вымываются и действующие вещества.

Корни некоторых видов, растущих на песчаных почвах, можно не мыть: после сушки остатки земли с них легко стряхиваются.

Сырье, содержащее слизи, мыть нельзя. Корни и корневища нельзя высушить за 1 день даже на сильном солнце, поэтому, оставляя на ночь, надо закрыть их чем-нибудь от росы.

В процессе сушки корни несколько раз в день переворачивают. Обычно сырье высыхает за 3—4 дня.

В тепловых сушилках корневое сырье начинают сушить при температуре 35—40°C.

Срок хранения сырья до 3 лет, иногда больше (к ним относятся корни лапчатки, кровохлебки, одуванчика).

По окончании сушки корни и корневища с треском ломаются, листья и трава легко перетираются в руке; жилки листьев и стебли травы ломаются; цветки становятся сухими на ощупь; сочные плоды не слипаются в комок при сжатии и не пачкают рук.

Высушенное таким образом сырье полноценно.

Доведение до стандартного состояния — удаление сырья, утратившего естественную окраску, подгоревшего сырья, отбраковывание осыпи.

Высушенное сырье *упаковывают* в транспортную (мешки, ящики, тюки) или потребительскую тару (пакеты, коробки, пачки).

Хранят его в сухих, чистых, хорошо вентилируемых складских помещениях, защищенных от воздействия прямых солнечных лучей и не зараженных амбарными вредителями. Раздельно по группам в изолированных помещениях хранят:

- 1) ядовитое и сильнодействующее сырье;
- 2) эфирно-масличное сырье;
- 3) плоды и ягоды.

Хранят при комнатной прохладной (18—20°C) или холодной (12—15°C) температуре, влажности 30—40%. Правила хранения сырья регламентируют ГФ и Приказ МЗ РФ № 377 от 13.11.1996 г. Собранные для домашнего употребления лекарственные растения могут храниться в бумажных и матерчатых мешках. Для сохранности сырья необходимы определенные условия. Помещение для хранения должно быть сухим, прохладным, хорошо вентилируемым.

Особенности хранения лекарственного растительного сырья

По материалам Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13 ноября 1996 г. № 377 «Об утверждении Инструкции по организации хранения в аптечных учреждениях различных групп лекарственных средств и изделий медицинского назначения».

1. Лекарственное растительное сырье должно храниться в сухом, хорошо вентилируемом помещении в плотно закрытой таре: в аптеках — в стеклянной, металлической посуде, в ящиках с крышкой, на складах — в тюках или закрытых ящиках на стеллажах. Резаное сырье хранят в тканевых мешках, порошки — в двойных мешках (внутренний должен быть бумажным, многослойным, наружный — тканевым; возможна картонная упаковка.

В зависимости от физико-химических свойств лекарственного растительного сырья допускается упаковка из полимерных материалов.

2. Лекарственное растительное сырье, содержащее эфирные масла, хранят изолированно в хорошо укупоренной таре.

3. Некоторые гигроскопические травы, листья и плоды необходимо хранить в стеклянной или металлической таре хорошо укупоренными (например, листья наперстянки, почечный чай и др.).

4. При хранении высушенных сочных плодов для предотвращения порчи их амбарными вредителями рекомендуется помещать в ящики с плодами флакон с хлороформом, в пробку которого вставлена трубочка для выхода паров хлороформа. Хлороформ добавляют по мере его улетучивания.

5. Готовые лекарственные растительные сборы хранят в аптеках и на аптечных складах с соблюдением вышеуказанных общих правил.

6. Лекарственное растительное сырье должно подвергаться периодическому контролю в соответствии с требованиями ГФ. Трава, корни, корневища, семена, плоды, утратившие нормальную окраску, запах и требуемое количество действующих веществ, а также пораженные плесенью, амбарными вредителями, в зависимости от степени поражения либо бракуют, либо, после переработки и дополнительного контроля, используют.

7. Особое внимание при хранении следует уделить лекарственному растительному сырью, содержащему сердечные гликозиды.

Для них ГФ установлены более строгие сроки хранения и повторного контроля на содержание биологической активности.

8. Ядовитое и сильнодействующее лекарственное растительное сырье хранят в отдельном помещении или отдельном шкафу под замком.

Подготовка растительного лекарственного сырья

Чтобы произвести экстрагирование, растительное сырье сортируют, очищают от примесей и измельчают. Более приемлемая для производства экстрагирования степень измельчения растений — это порошок с наименьшим размером частиц около 3—5 мм, желательное отсутствие пыли. Производимое измельчение, а потом вальцевание разрушают клетки растения, освобождают биологически активные вещества и увеличивают поверхность контакта между экстрагирующим веществом и массой растения. Эта технология помогает экстрагирующему веществу проникнуть во все части сырья, не ухудшая его свойств. Для этого могут использоваться разнообразные мельницы, корморезки, дезинтеграторы, дисмембраторы, вальцы и др. Иногда применяются криотехнологические методики, ультрадиспергирование, с помощью которых можно добиться достаточно тонкого измельчения, чтобы вызвать

повреждение клеточных стенок, что позволяет ускорить процесс экстрагирования и степень извлечения необходимых соединений. К недостаткам этого метода можно отнести увеличение гидродинамического сопротивления, особенно если используются водные растворители для набухания растительного сырья.

Извлечение биологически активных веществ из растительного сырья

Традиционные процессы извлечения биологически активных веществ из растительного сырья основаны на процессах перколяции или мацерации — последовательном вытеснении экстрактивных веществ в диффузионной батарее или реакторе с мешалкой. В настоящее время предложены разнообразные конструкции экстракторов. В наиболее совершенных экстракторах использованы такие приемы, как противоточная экстракция, градиентная экстракция, экстракция в сочетании с фильтрацией и др. Подбирая полярность растворителя, можно варьировать спектр извлекаемых веществ или делить экстрактивные вещества на фракции. Кроме того, возможно получение готовых композиций, содержащих экстрагент, применяемый для извлечения — масляные экстракты, спиртовые экстракты, спирто-водоглицериновые экстракты и т. п. Для экстракции неполярных и малополярных веществ из растительного сырья могут применяться сжиженные газы: двуокись углерода (CO_2), пропан (C_3H_8), бутан (C_4H_{10}), хлор и фторсодержащие углеводороды (хладоны, $\text{C}(\text{H}, \text{Cl}, \text{F})_{2n+2}$). Указанные сжиженные газы, находящиеся под избыточным давлением, представляют собой бесцветные легкоподвижные жидкости, растворимые в органических растворителях и практически нерастворимые в воде. При нормальных условиях они находятся в газообразном состоянии. Вязкость сжиженных газов значительно меньше вязкости обычных органических растворителей, что характеризует их как экстрагенты с наилучшими диффузионными свойствами. В химическом отношении они являются инертными веществами, проявляющими химическую индифферентность по отношению к извлекаемым из перерабатываемого сырья веществам и конструкционным материалам аппаратуры. Они нетоксичны, не образуют взрывоопасных смесей с воздухом, пожаро- и взрывобезопасны (исключение составляют пропан и бутан). Низкие значения теплоты парообразования и температуры кипения сжиженных газов указывают на сравнительно малые энергозатраты, требуемые

на испарение и конденсацию. Это позволяет быстро удалять газ из экстрактов уже при незначительном температурном воздействии и регулировать температуру отгонки растворителя. Мягкие температурные условия испарения растворителей из экстрактов позволяют сохранить от разрушения термолабильные соединения. Хладоны извлекают эфирные и жирные масла, производные кумаринов, каротиноиды, токоферолы, сесквитерпены, терпеноиды, стерины, некоторые иридоиды, хлорофиллы, алкалоиды и ряд других природных соединений, практически не извлекают водорастворимые вещества (полисахариды, белки, фенольные соединения и др.). CO₂-экстракция является одним из перспективных методов получения растительных экстрактивных веществ. В докритических условиях (давление ниже 70 атм) и в суперкритических условиях (под давлением выше 70 атм) с помощью углекислого газа в аппаратах периодического действия можно получать широкий спектр липофильных веществ. Модифицируя метод применением вспомогательных растворителей (изменяя полярность экстрагента), можно увеличить выход экстрактов за счет извлечения полярных соединений. Еще одним достоинством CO₂-экстракции является возможность получения абсолютных экстрактов, не содержащих следов остаточных растворителей. С помощью CO₂-экстракции можно фракционировать липофильные соединения. Например, извлекать неполярные липиды и лецитин, оставляя в остатке более полярные фосфолипиды (кефалин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол и пр.).

Наиболее общим методом для получения эфирных масел является перегонка с водяным паром или экстракция неполярными растворителями.

Полученный отгон или экстракт очищают от сопутствующих веществ с помощью различных методов — отгонки, экстракции различными растворителями, кристаллизации примесей и пр.

Для получения некоторых видов эфирных масел применяют другие технологические приемы (например, анфлераж, прессование).

Очистка экстрактов и растворов биологически активных веществ

При очищении экстрактов и различных растворов БАВ используются разнообразные технологии, такие как вымораживание, кристаллизация, фильтрация, обработка специальными растворителями и пр.

Адсорбирование является наиболее приемлемым методом очистки растворов от различных примесей. Чаще всего применяются сорбенты, которые используются в фитохимии, такие как активированный уголь, алюминия оксид, различные ионообменные смолы и другие сорбенты.

В этом процессе можно использовать такие сорбенты, которые избирательно извлекают вещества из раствора, а также сорбенты, преимущественно извлекающие различные примеси.

Концентрирование биологически активных веществ

Технология концентрирования БАВ состоит в том, что она может осуществляться как с помощью вышеупомянутых приемов, так и методом упаривания растворителя.

Упаривание производят как при обычном атмосферном давлении, так и в условиях вакуума.

Если упаривание растворителя производится в условиях вакуума, то при этом можно проводить процесс при более низких температурах, что особенно важно при концентрировании растворов веществ, чувствительных к высоким температурам.

При этом используются такие технические приспособления, как вакуум-циркуляционная аппаратура, роторный испаритель или разновидности пленочных сушилок.

К одним из наиболее эффективных методов концентрирования растворов можно отнести мембранные технологии.

Если используются мембраны с дифференцированным диаметром пор, то достигается разделение экстрактивных веществ строго по фракциям в зависимости от размера частиц.

Среди новейших технологий, можно выделить такие, как лиофильная сушка, криоконцентрирование. В них применяется система возгонки растворителя.

Процесс упаривания в этом случае может производиться в очень мягких условиях, что дает возможность сохранить тонкую структуру БАВ (белков, ферментов и пр.).

Далее производится процесс досушивания сгущенных экстрактов в различных сушилках.

Хорошо зарекомендовали себя бесконтактные сушилки, в которых досушивание осуществляются при помощи нагретого газообразного вещества (например, горячего воздуха).

Технология водных извлечений (настоев, отваров, слизей)

Водные извлечения применяются для лечения вялотекущих, хронических заболеваний и не используются для оказания первой медицинской помощи. Часто данный вид лекарственных форм (ЛФ) готовится больными на дому.

Недостатки экстрагиральных водных извлечений из сырья:

- 1) нестойкость при хранении, так как экстрагентом является вода, а ЛРС содержит микроорганизмы и ферменты;
- 2) нестандартность лекарственной формы в любом случае;
- 3) необходимость специальных приемов при изготовлении — измельчения, использования аппаратуры и др.;
- 4) задержка отпуска больному;
- 5) невозможность использовать концентрированные растворы лекарственных веществ при изготовлении водных извлечений из ЛРС, так как произойдет разбавление водного извлечения.

Общая технология приготовления настоев и отваров

Особенностью расчетов и приготовления водных извлечений является то, что сырье при настаивании на водяной бане поглощает определенное количество воды, которая удерживается в нем даже после отжима. Поэтому, чтобы приготовить прописанный объем водного извлечения, воду рассчитывают, используя коэффициент водопоглощения (КВП), или с помощью расходного коэффициента (Кр — только для корня алтея).

КВП показывает, какое количество жидкости задерживается 1,0 ЛРС после его отжима. КВП можно найти в приложениях, таблицах ГФ либо в Приказе № 308.

Механизм процесса извлечения складывается из нескольких простых процессов.

Это диализ, простое растворение, десорбция, механическое вымывание и свободная диффузия.

Факторы, влияющие на процесс извлечения:

- 1) стандартность ЛРС;
- 2) измельченность ЛРС;

- 3) соотношение количества сырья и извлекателя;
- 4) физико-химический состав сырья;
- 5) режим экстракции (температура и время настаивания);
- 6) рН извлекателя и его природа;
- 7) влияние ферментов и микроорганизмов;
- 8) разность концентраций.

Рассмотрим подробнее каждый фактор.

1. Стандартность ЛРС.

Для большинства растений в ГФ X и ГФ XI регламентируется определенное содержание действующих веществ. Например: в 1,0 травы ландыша должно содержаться 120 лягушачьих единиц действия (ЛЕД); в 1,0 травы адониса весеннего или наперстянки — 50—66 ЛЕД; в траве термопсиса по ГФ XI — 1,5% алкалоидов; в листьях мяты перечной — эфирного масла не менее 1%. Если в аптеку поступило сырье с меньшим содержанием действующих веществ, то его использовать нельзя. Если содержание действующих веществ больше, чем в стандартном, то сырье используют, сделав предварительный перерасчет по формуле:

$$X = (A \times B) / B,$$

где X — количество сырья с завышенным содержанием действующих веществ;

A — количество сырья, которое нужно взять по рецепту;

B — фактическое содержание действующих веществ (указывается на этикетке тары);

B — стандартное содержание действующих веществ в 1,0 сырья.

2. Измельченность ЛРС.

ЛРС измельчается до определенной степени в соответствии с частными статьями ГФ.

Как правило, листья и трава измельчаются до 7 мм, листья толокнянки, брусники, эвкалипта — до 3 мм, стебли, корни, корневища, кора — в основном до 7 мм, плоды и семена — до 0,5 мм. Цветки не измельчаются.

Основное правило — измельчать без остатка. Здесь подразумевается то, что нужно брать такое количество сырья и измельчать его, которое требуется для приготовления ЛФ, так как при последующем хранении измельченное сырье потеряет свои лечебные свойства.

Теоретически, измельченное сырье сначала отсеивают от пыли, а потом отвешивают.

Некоторое сырье (кроме цветков) не измельчается. К ним относятся листья мяты, шалфея.

3. Соотношение количества сырья и извлекателя.

Соотношение количества сырья и извлекателя зависит от активности ЛРС. Оно регламентируется общей статьей на водные извлечения в ГФ XI: 1:10 (из 1,0—10 мл), 1:30 (из 1,0—30 мл), 1:400 (из 1,0—400 мл). Если в рецепте не указана концентрация, то используется стандартное соотношение и дозы не проверяют. Если в рецепте указано соотношение, то дозы для ЛРС списка Б необходимо проверить.

4. Физико-химический состав сырья.

Физико-химический состав сырья влияет на режим экстракции. Например, если ЛРС содержит в своем составе эфирные масла, то настаивание ведут при плотно закрытой инфундирке, так как они улетучиваются. Сердечные гликозиды содержат в своем составе сложную эфирную группировку, поэтому при настаивании необходимо строго соблюдать температурно-временной режим, чтобы не разложились действующие вещества.

5. Режим экстракции.

Водные извлечения получают настаиванием в предварительно нагретой в течение 15 мин инфундирке. Водные извлечения сначала определенное время настаивают на водяной бане, а затем при комнатной температуре.

Настои готовятся из рыхлого мелкого ЛРС (травы, цветков, листьев. Исключение составляют корневища с корнями валерианы, так как они содержат эфирные масла, а длительное настаивание приведет к улетучиванию эфирных масел.

Отвары готовят из более плотного сырья — коры, корней, корневищ. Исключение составляют плотные и кожистые листья толокнянки, брусники, эвкалипта. Из них готовят отвары.

Отвары *Cito!* не готовятся, так как не происходит полного извлечения.

6. Значение рН экстрагента.

Значение рН экстрагента особенно важно для настоев и отваров, приготовляемых из сырья, содержащего алкалоиды. Подкисление воды способствует переводу труднорастворимых соединений алкалоидов (комплексов с дубильными веществами, солей труднорастворимых органических кислот) в легкорастворимые соли алкалоидов. С этой целью добавляют лимонную, виннокаменную и хлористо-водородную (в пересчете на хлористый водород) кислоты в количестве, равном количеству алкалоидов, со-

держатся в навеске взятого сырья (см. частную технологию водных извлечений из ЛРС, содержащего алкалоиды).

7. Влияние ферментов и микроорганизмов.

Ферменты и микроорганизмы активизируют свое действие при определенной температуре и влажности среды. Они могут разлагать ЛФ. Чтобы это действие свести к минимуму, ЛРС должно быть хорошо высушено. Если водное извлечение нагревать на водяной бане при температуре ниже 100°C , то это не обеспечит стерильности ЛФ, так как споры микроорганизмов при температуре ниже 100°C не уничтожаются.

Применение консервантов в водных извлечениях не оправдано, так как они губительно действуют не только на микроорганизмы, но и оказывают отрицательное влияние на человека.

8. Разница концентраций.

С целью ускорения процесса извлечения необходимо поддерживать максимально возможным перепад концентрации внутри и вне растительной клетки путем периодической подачи к кускам ЛРС более свежих порций экстрагента до наступления состояния равновесия, т. е., когда концентрации веществ в клетке и вне ее станут одинаковыми, диффузия прекратится. Это достигается перемешиванием смеси ЛРС и экстрагента. Исходя из этого, ГФ предписывает при изготовлении настоев и отваров настаивание ЛРС производить при помешивании.

Стадии приготовления водных извлечений:

- 1) измельчение ЛРС. Основное правило — измельчать без остатка. Разделяют разные степени измельченности (см. частные статьи ГФ на ЛРС);
- 2) отсеивание сырья от пыли (теоретически);
- 3) помещение отвешенного сырья в предварительно прогретую инфундирку, заливание рассчитанным количеством очищенной воды комнатной температуры, так как кипящая вода вызывает коагуляцию белка и заваривание слизи, а при комнатной температуре воды белок медленно набухает и растворяется по мере повышения температуры, равномерно распределяясь в экстрагенте;
- 4) настаивание на водяной бане;
- 5) настаивание при комнатной температуре;
- 6) процеживание через двойной слой марли в цилиндр или подставку;
- 7) отжим оставшейся массы в цилиндр или подставку.

При изготовлении настоев и отваров запрещается заменять ЛРС настойками, эфирными маслами или экстрактами, которые не предназначены для приготовления водных извлечений (Приказ МЗ РФ № 308 от 21.10.1997 г.).

Частная технология водных извлечений

1. Водные извлечения из сырья, содержащего алкалоиды:

- 1) трава термопсиса;
- 2) трава красавки;
- 3) трава белены;
- 4) трава дурмана;
- 5) побеги эфедры;
- 6) рожки спорыньи и др.

Особенности технологии:

- 1) использование стандартного сырья или осуществление расчета по формуле:

$$X = (A \times B) / V;$$

- 2) влияние pH извлекателя на процесс извлечения. Алкалоиды в сырье могут содержаться в виде солей и в виде оснований. Алкалоиды-соли в воде растворимы, а алкалоиды-основания — нет. Чтобы их растворить, извлекатель необходимо подкислить. Подкисление осуществляют путем добавления 0,83%-ного раствора кислоты соляной (HCl). Кислоты берут по весу столько, сколько содержится алкалоидов в чистом виде во взятом ЛРС.

Пример

Rp: Infusi foliorum Daturae Stramonii ex 2,0 — 200 ml

D. S. По 1 дес. л. 4 раза в день.

Проверка доз:

Листья дурмана список Б (ВРД – 0,2; ВСД = 0,6).

ЧП = 200 / 10 = 20.

Листьев дурмана = 2,0.

РД = 2,0 / 20 = 0,1.

СД = 0,1 × 4 = 0,4.

Дозы не превышены.

В стандартном сырье по ГФ должно содержаться не менее 0,25% алкалоидов.

Итак, сколько содержится алкалоидов в чистом виде в 2,0 сырья:

$0,25 — 100,0;$

$X — 2,0;$

$X = 0,005.$

Таким образом, требуется взять 0,005 г чистого хлороводорода. Рассчитываем количество необходимого для приготовления настоя 0,83%-ного раствора кислоты соляной:

$0,83 — 100,0;$

$0,005 — X;$

$X = 0,6 \text{ (мл).}$

Значит, чтобы полностью извлечь все алкалоиды, содержащиеся в 2,0 листьев дурмана, необходимо взять 0,6 мл раствора HCl 1:10 (0,83%). Перед тем как поставить инфундирку на водяную баню, в нее добавляют HCl.

NB. Если сырье нестандартное, то количество HCl не изменится!

Исключение:

- 1) трава термопсиса не нуждается в подкислении экстрагента, так как алкалоиды находятся в ней в виде солей;
- 2) рожки спорыньи настаивают на водяной бане 30 мин и охлаждают искусственно, так как они термолабильны.

2. Водные извлечения из сырья, содержащего гликозиды:

- 1) листья наперстянки;
- 2) листья ландыша;
- 3) трава адониса и др.

Особенности:

- 1) использование стандартного сырья или осуществление перерасчета. Активность сырья указывается в рабочей прописи;
- 2) необходимость соблюдения при настаивании режима экстракции. Если увеличить время или температуру при экстракции, то сердечные гликозиды будут разрушаться.

3. Водные извлечения из сырья, содержащего дубильные вещества:

- 1) кора дуба;
- 2) корневище лапчатки;
- 3) корневище змеевика;

- 4) корневище и корни кровохлебки;
- 5) корневище бадана и др.

Особенности:

- 1) сырье плотное, поэтому готовят отвары. Исключение составляют листья брусники, толокнянки, так как основным действующим веществом является арбутин, который связан с дубильными веществами;
- 2) дубильные вещества хорошо растворимы в горячей воде. При охлаждении они выпадают в осадок, поэтому водные извлечения процеживают сразу в горячем виде;
- 3) сырье нельзя настаивать с использованием металлических предметов, так как образуются таннаты тяжелых металлов.

4. Водные извлечения из сырья, содержащего антрагликозиды:

- 1) корень ревеня;
- 2) кора крушины;
- 3) листья сенны;
- 4) плоды жостера и др.

Особенности:

- 1) извлечение антрагликозидов только в виде отвара;
- 2) необходимость строгого соблюдения температурного и временного режима приготовления;
- 3) процеживание водного извлечения в горячем виде без настаивания (см. дубильные вещества). Исключением является отвар листьев сенны. Его полностью охлаждают, так как в вытяжку не должны перейти смолистые вещества, которые вызывают побочное действие.

5. Водные извлечения из сырья, содержащего эфирные масла:

- 1) корневище и корень валерианы;
- 2) листья мяты, шалфея;
- 3) цветки ромашки и др.

Особенности:

- 1) приготовление из этого сырья только настоев;
- 2) обеспечение герметичности инфундирки, чтобы не улетучивались эфирные масла;
- 3) неперемешивание сырья при настаивании;

- 4) процеживание настоя после полного охлаждения, что не произошла потеря действующих веществ.

6. *Водные извлечения из сырья, содержащего сапонины.*

- 1) корень солодки;
- 2) корень сенегги, истода и др.

Особенности:

- 1) приготовление только отвара;
- 2) щелочная реакция извлекателя. Поэтому, если в рецепте выписана сода (NaHCO_3), то она добавляется в инфундирку к сырью и извлекателю и с ней производится настаивание. Если в рецепте сода не выписана, то ее добавляют в расчете 1,0 NaHCO_3 на 10,0 сырья.

Многокомпонентные водные извлечения

1. Из ЛРС, требующего однопланового режима настаивания. ЛРС в данном случае настаивают в одной инфундирке и используют один режим настаивания.

2. Многокомпонентные водные извлечения из ЛРС, требующего разнопланового режима настаивания. В данном случае извлечения готовят отдельно.

Количество извлекателя (воды) при этом должно быть максимально: не менее чем 10-кратное количество по отношению к массе ЛРС с учетом Кв/п.

Пример

Rp: Rhizomatis cum radicibus Valerianae 8,0

Herbae Leonuri

Foliorum Farfarae aa 20,0

Corticis Viburni 25,0

Aquae purificatae ad 800 ml

D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

Отвар коры калины готовят отдельно. Для этого надо из 1,0 г коры получить 10 мл извлечения, так как кора калины относится к общему списку. Чтобы получить 250 мл водного извлечения, необходимо взять воды:

$$250 + 25,0 \times 2 = 300 \text{ (мл)}.$$

Для получения настоя нужно определить его объем:

$$800 - 250 = 550 \text{ (мл)}.$$

Для этого нужно взять воды:

$$550 + 8,0 \times 2,2 + 20,0 \times 2 + 20,0 \times 3 = 673 \text{ (мл)}.$$

Технология

В одну предварительно прогретую инфундирку поместить 25,0 измельченной коры калины и 300 мл воды комнатной температуры и держать на водяной бане 30 мин, настаивать при комнатной температуре 10 мин. После этого процедить в цилиндр, отжать и при необходимости довести объем водой очищенной до 250 мл.

В другую (предварительно прогретую) инфундирку поместить 8,0 корневищ с корнями валерианы, 20,0 травы пустырника и 20,0 листьев мать-и-мачехи и налить 673 мл воды очищенной комнатной температуры. Настаивать на водяной бане 15 мин, при комнатной температуре — 45 мин. После этого процедить в цилиндр, отжать и при необходимости довести водой очищенной до 550 мл.

Рабочая пропись

Rhizomatis cum radicibus Valerianae 8,0

Herbae Leonuri 20,0

Foliorum Farfarae 20,0

Aquae purificatae 673 ml

Corticis Viburni 25,0

Aquae purificatae ad 800 ml

$V_0 = 800 \text{ ml}$

***Лекарственные формы,
содержащие водные извлечения
из сырья и твердые лекарственные вещества,
растворимые в воде***

Особенности:

1. Нельзя пользоваться концентрированными растворами лекарственных веществ.

2. Лекарственные вещества растворяют в готовом водном извлечении по алгоритму микстур.

3. Водные извлечения процеживают в подставку через двойной слой марли и отжимают сырье. После растворяют в нем лекарственные вещества, процеживают через сухой ватный тампон в цилиндр и при необходимости доводят водой очищенной до прописанного объема водного извлечения через отжатое сырье.

4. В водных извлечениях, как и в микстурах, учитывают количество сухих веществ, растворимых в воде, т. е. $C_{\max}$ и процентное соотношение сухих веществ.

Пример

Rp.: Infusi herbae Leonuri 200 ml

Analgin 5,0

Kalii bromidi

Natrii bromidi aa 4,0

Tincturae Valerianae 6 ml

M. D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

$V_0 = 200 + 6 = 206$ (мл).

$ЧП = 2067 : 15 = 13$

Анальгин, список Б, ВРД = 1,0, ВСД = 3,0

$РД = 5,0 : 13 = 0,38$

$РД = 5,0 : 13 \times 3 = 1,14$

Дозы не превышены.

Технология

Инфундирку на водяной бане прогревают 15 мин. Траву пустырника измельчают до 7 мм, кладут в инфундирку и заливают 234 мл воды очищенной комнатной температуры. Помещают на водяную баню на 15 мин, затем настаивают при комнатной температуре 45 мин при периодическом помешивании. Процеживают в подставку через двойной слой марли и отжимают. Отвешивают 5,0 анальгина, растворяют, отвешивают 4,0 калия бромид, растворяют, отвешивают 4,0 натрия бромид, растворяют. Процеживают через сухой ватный тампон в цилиндр и при необходимости доводят объем водой очищенной до 200 мл через отжатое сырье. Переносят во флакон для отпуска, добавляют 6 мл настойки валерианы. Укупоривают и оформляют.

Технология водных извлечений

с использованием экстрактов-концентратов

Водные извлечения из экстрактов-концентратов готовятся значительно быстрее. Они получаются всегда одинаковые, так как экстракты-концентраты стандартизированы.

При изготовлении водных извлечений из экстрактов-концентратов можно пользоваться концентрированными растворами лекарственных веществ. Если врач выписал водное извлечение из сырья, а в аптеке есть экстракт-концентрат данного сырья, то про-

ще и быстрее использовать экстракт-концентрат. Но в данном случае на обороте рецепта нужно указать, что приготовлено из экстракта-концентрата (на латыни пишется экстракт-концентрат и его количество). Это делается для того, чтобы не вводить больного в заблуждение, так как водное извлечение из ЛРС и из экстракта-концентрата разные по цвету.

В аптеке используется два вида экстрактов-концентратов.

Сухие экстракты-концентраты (Extracta sicca standartizata). Они готовятся в заводских условиях и используются в пропорции 1:1 по отношению к ЛРС. Например, экстракт термопсиса, травы горичвета весеннего, корня алтея.

Жидкие экстракты-концентраты (Extracta fluida standartizata) тоже готовятся в заводских условиях (экстракция слабым раствором этанола 20—40%-ного). Готовят в соотношении 1:2.

Водные извлечения, приготовленные с использованием экстрактов-концентратов, хранят в соответствии с Приказом МЗ РФ № 214 по общим правилам.

Особенности приготовления водных извлечений из сухих экстрактов-концентратов

Экстракта-концентрата берут столько же, сколько ЛРС. При расчете процентного соотношения сухих водорастворимых веществ учитывают и сухой экстракт-концентрат, так как он растворим в воде. Сухие экстракты-концентраты растворяют в воде в первую очередь, независимо от списка других веществ, так как для растворения необходима стадия набухания (5—15 мин). Они образуют растворы неограниченно набухающих высокомолекулярных веществ. Исключение составляют экстракты-концентраты травы термопсиса: его без стадии набухания легко можно растворить в растворе соды (если она выписана в рецепте).

Особенности приготовления водных извлечений из жидких экстрактов-концентратов

1. Их берут в 2 раза больше, чем выписано ЛРС.
2. При расчете воды необходимо вычесть объем жидкого экстракта-концентрата.
3. Жидкий экстракт-концентрат добавляют в соответствии с Приказом № 308 как готовое жидкое лекарственное средство, учитывая, что он содержит 20—40%-ный спирт.

Слизистые водные извлечения

Особую технологическую группу водных извлечений составляют так называемые **слизи** — своеобразные настои из растительных материалов, богатых водорастворимыми высокомолекулярными веществами (растительными слизями). Слизи получают путем растворения слизистых веществ растительного происхождения (например, камеди) или путем извлечения слизистых веществ из растительного сырья методом настаивания (слизь из семян льна, слизь из корня алтея). Слизь получают также из крахмала при обработке его горячей водой. Эти вещества способны образовывать водные растворы, обладающие весьма высокой вязкостью, что затрудняет извлечение слизи из растительных материалов. Настои из лекарственного растительного сырья, содержащего слизистые вещества, применяют как смягчительные и обволакивающие (т. е. растекающиеся по поверхности и образующие защитную пленку) средства для наружного и внутреннего применения (например, в микстурах от кашля при заболеваниях верхних дыхательных путей). Слизи нередко вводят в состав микстур, которые содержат нерастворимые вещества. Благодаря густой (вязкой) консистенции слизи удерживают нерастворимые вещества во взвешенном состоянии длительное время.

По консистенции слизи представляют собой густые вязкие жидкости, которые являются гигроскопичными золями. Они несовместимы со спиртами, кислотами, щелочами, танином и некоторыми другими веществами. Все слизи являются природными высокомолекулярными соединениями, которые применяются в медицине как набухающие, смягчительные, обволакивающие средства в виде микстур и клизм. Некоторые слизи используют в качестве эмульгаторов (слизь крахмала, салепа). Чаще всего применяют слизь камеди абрикосовой, слизь камеди аравийской, слизь из корня алтея и слизь из крахмала. Все слизи официальные, поэтому концентрация каждой слизи определена и в рецептах не приводится: указывают лишь название слизи и ее количество. В рецептуре аптек две слизи — слизь корня алтея и слизь семян льна.

Их готовят экстенпорально. Слизи обязательно оформляются дополнительной этикеткой «Хранить в прохладном месте», так как быстро подвергаются микробной порче, и этикеткой «Перед употреблением взбалтывать», так как система полидисперсна. Вот прописи наиболее распространенных видов слизей.

Слизь корня алтея (*Mucilago radices Althaeae. Infusum radices Althaeae*)

Rp.: Rad. Althaeae 6,5

Aquae destillatae 130 ml

M. D. S. Внутреннее.

Корень алтея (*Radix Althaeae*) содержит до 35% слизи и 38% крахмала. Основным действующим веществом является слизь, обладающая отхаркивающим и противовоспалительным действием. Для получения препарата с максимальным содержанием слизи и минимальным количеством крахмала, который в данном случае является балластным веществом, настой готовят особым способом — настаиванием при комнатной температуре, а для предотвращения механического перехода зерен крахмала в настой сырье после настаивания не отжимают. При отсутствии указания в рецепте количества корня алтея готовят 5%-ный настой (5 частей корня алтея на 100 частей воды дистиллированной). Измельченный корень заливают холодной водой, настаивают при комнатной температуре в течение 30 мин, после чего жидкость сливают, не отжимая остатка, и процеживают. Экспериментально установлено, что 1,0 г корня алтея удерживает 4,6 мл воды, поэтому возникает необходимость использования так называемого расходного коэффициента (представляющего собой отношение выписанного объема извлечения к объему полученного извлечения), который для 5%-ного настоя корня алтея составляет 1,3.

Этот коэффициент показывает, во сколько раз следует увеличить количество корня и воды, чтобы получить требуемое количество извлечения.

Пример

Rp.: Infusi radices Althaeae 120 ml

Natrii hydrocarbonatis 0,6

Elixiris pectoralis 2 ml

M. D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

Так как концентрация препарата в данной прописи не указана, готовят 5%-ный настой корня алтея. В подставку помещают 7,8 г ($6,0 \times 1,3$) корня алтея, измельченного до размера 3 мм и отсеянного от пыли, заливают 156 мл ($120 \times 1,3$) воды дистиллированной и настаивают при комнатной температуре в течение 30 мин, периодически помешивая. Извлечение процеживают, не отжимая остаток, через двойной слой марли. Сырье промывают водой дистиллированной и объем настоя доводят до 120 мл. В полученной

вытяжке растворяют 0,6 г натрия гидрокарбоната и вновь процеживают в отпускной флакон. Туда же отмеривают 2 мл эликсира грудного. Смешивают. Флакон укупоривают, оформляют.

Расходные коэффициенты для настоев корня алтея различных концентраций равны:

- 1) при концентрации 1:100 — 1,05;
- 2) при концентрации 1:50 — 1,10;
- 3) при концентрации 1:30 — 1,15;
- 4) при концентрации 1:25 — 1,20;
- 5) при концентрации 1:20 — 1,30.

Пример

Rp.: Inf. rad. Althaeae 2,0 — 100 ml

При получении настоя в соотношении 1:50 (или 2:100) коэффициент равен 1,10. В соответствии с этим берут сырья $2 \times 1,1 = 2,2$ (г) воды — $100 \times 1,1 = 110$ (мл).

Пример

Rp.: Inf. rad. Althaeae 3,0 — 150 ml

В данном примере коэффициент составляет 1,1, соотношение также 1:50. Корня алтея берут $3 \times 1,1 = 3,3$ (г), воды — $150 \times 1,1 = 165$ (мл). При приготовлении настоя корня алтея путем растворения экстрактов, последние берут в количестве, соответствующем количеству растительного сырья, указанного в рецепте. Например, если по рецепту необходимо приготовить 100 мл слизи в соотношении 1:100, следует взять 2 мл экстракта и довести его до 100 мл водой. Если же необходимо получить 200 мл слизи корня алтея без указания в рецепте соотношения (т. е. 5:100), то берут 10 мл экстракта и доводят его до 100 мл водой.

В некоторых случаях прописывают отвар корня алтея, но готовить и отпускать следует настой. Слизь корня алтея готовят *ex tempore*. Настой корня алтея может входить в состав более сложных микстур.

Пример

Rp.: Dec. rad. Althaeae ex 3,0 100 ml

Natrii hydrocarbonatis 2,0

Sirupi Glycyrrhizae 20 ml

M. D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

Для приготовления препарата по данной прописи 3,45 г ($3 \times 1,15$) измельченного корня алтея заливают 115 мл ($100 \times 1,15$) во-

ды и настаивают при комнатной температуре в течение 30 мин при частом взбалтывании. Полученный настой процеживают, не отжимая остатка, а затем в нем растворяют натрия гидрокарбонат и солодовый сироп. Раствор процеживают через ватный тампон во флакон для отпуска, укупоривают, оформляют.

Слизь из семян льна (Mucilago seminum Lini)

Rp.: Seimnum Lini 1,0

Aquae destillatae ebullientis 30,0 ml

M. D. S. Внутрь.

Так как в семенах льна слизь содержится только в тонкостенных клетках кожицы, то она легко извлекается водой. Слизь льняного семени готовят из цельных семян в концентрации 1:30. Измельченные семена использовать нельзя, поскольку в извлечение будут переходить жирное масло, белковые и красящие вещества. Для приготовления слизи семена всыпают во флакон с хорошо пригнанной пробкой, заливают кипящей водой (95°C) и встряхивают в течение 15 мин. Получается густоватая прозрачная бесцветная слизь, которую процеживают через холст. Слизь льняных семян неустойчива в микробиологическом отношении и не выносит длительного хранения. При назначении в рецепте *Decocti seminum Lini* готовят *Mucilago seminum Lini*.

Слизь клубней салепы (Mucilago Salep)

Слизь готовят в концентрации 1:100 (клубни салепы содержат около 50% слизи). 1,0 г порошка клубней салепы смачивают в сухой подставке 1 мл этанола для вытеснения воздуха из массы и лучшей ее смачиваемости. Затем добавляют 10 мл холодной воды и следом 88 мл кипящей воды. Порошок салепы нельзя сразу обдавать кипятком, так как при этом образуются комки слизи и разбухшего крахмала (импликация), в результате чего вода не может проникнуть к склеенным частицам. Предварительное смачивание спиртом способствует вытеснению воздуха из массы, а взбалтывание с холодной водой дает возможность получить равномерную взвесь. Полученную смесь взбалтывают до охлаждения, процеживают через марлю во флакон. Слизь получается гуще и равномернее, если взбалтывание производят достаточно долго (вручную — 30 мин, на трясунке — 15 мин). Флакон укупоривают, оформляют к отпуску. Слизь клубней салепы готовят только *ex tempore*, поскольку она быстро подвергается микробной порче и синерезису.

Слизь семян айвы (Mucilago seminis Cydoniae)

Слизь семян айвы готовят в соотношении 1:50 из цельных семян (так как слизь находится в эпидермисе кожицы). Извлечение осуществляется холодной водой путем встряхивания в течение 5 мин.

Слизь блошного семени (Mucilago seminis Plantaginis psyllii seu majoris)

Слизь готовят в соотношении 1:10 путем взбалтывания семян с горячей водой или кипятком. Применяют при лечении хронических, атонических и спастических запоров.

Эти водные извлечения готовят при комнатной температуре:

- 1) методом холодного настаивания (слизь корня алтея);
- 2) методом взбалтывания с горячей водой (слизь семян льна; слизь айвы и др.).

Добавление лекарственных веществ в слизи

Водорастворимые лекарственные вещества растворяют в готовой слизи. Нерастворимые в воде лекарственные вещества вводят по типу суспензий в готовую слизь. Жидкие лекарственные средства вводят по алгоритму.

Хранение

Хранить в прохладном месте, так как подвергаются микробной порче. Перед употреблением взбалтывать, так как система получается полидисперсной (многокомпонентной).

Оформление водных извлечений к отпуску

Соки

Натуральные соки оказывают ярко выраженное лечебное действие. В соках содержится много энзимов и витаминов, которые представляют собой сложные вещества, участвующие в процессе переваривания пищи. Известно очень много разнообразных энзимов, и каждому присуще определенное действие. Например, некоторые энзимы участвуют в управлении иммунитетом, другие регулируют обмен веществ, работу клеток и выполняют очень много других функций. Чаще всего энзимы находятся в растениях, и эффективность их действия имеет четко выраженную зависимость от температуры. После +49°C энзимы перестают функ-

ционировать, а при температуре свыше +54°C они разрушаются. Поэтому термически обработанные, консервированные соки неэффективны.

Технология приготовления соков

В свежих растениях содержится намного больше биологически активных веществ, чем в высушенных. В препаратах из них и в соках все вещества находятся в натуральном виде. Обычные методы производства соков и препаратов из плодов и свежих растений заключаются в прессовке сырья (предварительно измельченного) в салфетках или специальных тканевых мешках. Растения с низким содержанием сока измельчают и впоследствии настаивают на спирту продолжительное время (до 2 недель). При любой из этих методик растительные клетки сопротивляются внешнему воздействию, т. е. при прессовании раздавливаются далеко не все клетки, а при настаивании на спирте — спирт проникает внутрь клеток довольно долго. В связи с этим до приготовления соков и извлечений нужно по возможности максимально измельчить растительное сырье.

Но такие методики недостаточно эффективны, так как при этом в растворе оказывается много посторонних балластных веществ. Одним из самых эффективных методов повышения сокоотдачи при переработке растительного сырья является использование ультразвука.

Под его действием повышается проницаемость клеточных оболочек и ускоряется процесс извлечения БАВ. При обработке ультразвуком измельченных корней белладонны, свежих листьев алоэ, листьев подорожника, каланхоэ, капусты до обработки обычными методами (прессования) на 10% увеличивается выход сока из растительного сырья. Соки при этом получаются более прозрачными, чем при обычных способах. Наибольший эффект получается при 20—30-минутной обработке растительного сырья.

Основные характеристики продукта при использовании этого вида обработки не изменяются.

Когда готовятся извлечения из растений с низким содержанием сока, оптимальное время обработки составляет 15—20 мин. Максимально возможное увеличение выхода полезных веществ при обработке ультразвуком составляет 5—7%.

Воздействие ультразвука также увеличивает выход при извлечении соков из различных ягод и винограда.

При обработке ультразвуком винограда выход сока зависит от времени воздействия, и при более длительном выход увеличивается. Оптимальное время обработки 30 мин.

При обработке дробленых ягод воздействие ультразвуком свыше 20—30 мин практически не повышает эффективность извлечения соков.

Вкус виноградного сока после ультразвуковой обработки винограда не изменяется.

Когда обрабатываются окрашенные сорта винограда и ягод, заметно усиливается окраска полученного сока. Виноградный сок, полученный как с помощью домашних, так и производственных методов, содержит большое количество винного камня. Винный камень обычно удаляется путем кристаллизации, для чего сок в стеклянных баллонах при температуре 0—13°C выдерживается несколько месяцев, а при обработке ультразвуком этот период можно сократить до 2—3 дней.

Применение соков

Сырые овощные и фруктовые соки обладают дезинтоксикационным действием и способствуют выведению шлаков.

В сырых соках находятся все витамины, аминокислоты, минеральные соли, в которых нуждается человеческий организм.

Соки, особенно фруктовые, оказывают кровоочистительное действие.

Объем потребления соков неограничен. Чтобы лечебный эффект от потребления соков был замечен, надо выпивать не менее 1/2 л сока в день.

Соки надо приготавливать из наиболее свежих плодов и употреблять не позже, чем через 10—20 мин, потом лечебные свойства сильно снижаются.

Соки надо пить медленно и не позже, чем за 30 мин до приема пищи. Первым начал применять соки овощей для лечения больных врач Ойген Хойн в 1951 г. Он разработал и применил систему лечения разнообразных заболеваний, определив точные пропорции соков и их смесей. Потом Рудольф Бройс разработал специальную диету, в которой применение соков дополнялось определенными чаями.

В *капустном соке* содержится большой процент йода.

Показан при избыточном весе, гастрите, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Особенностью употребления сока является то, что принимать его желательно натощак.

Свекольный сок обладает успокаивающим действием, нормализует работу кишечника, повышает гемоглобин, выводит из организма токсины и снижает АД.

Показан при избыточном весе, запорах, гипертонии, малокровии, нарушении сна.

Морковный сок из всех овощей отличается наибольшим содержанием каротина.

Применяется при нарушениях функции щитовидной железы, атеросклерозе, кожных воспалительных заболеваниях.

Особенностью приема сока является то, что при передозировке изменяется цвет лица и зубов.

Томатный сок отличается низкой калорийностью.

Применяется при общей слабости, избыточном весе, нарушениях обмена веществ.

Картофельный сок обладает ранозаживляющим, гипотензивным и кровоочистительным действием.

Применяется при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, повышении АД, для выведения шлаков.

Огуречный сок усиливает диурез, очищает кожу, обладает противовоспалительным действием.

Показан при заболеваниях кожи, коллагенозах, плохом состоянии десен и зубов. Пить его можно без ограничений.

Кабачковый сок является очень низкокалорийным, повышает гемоглобин.

Применяется при избыточном весе, анемии, заболеваниях сердца.

Тыквенный сок отличается большим содержанием витамина С. Применяется при болезнях печени и почек, сахарном диабете, избыточном весе.

Апельсиновый сок также содержит много аскорбиновой кислоты, укрепляет сосудистую стенку, хороший антиоксидант.

Показан при переутомлении, повышенной ломкости сосудов, атеросклерозе, печеночных заболеваниях.

Виноградный сок отличается содержанием большого количества микроэлементов.

Применяется при заболеваниях сердца, легких, ангине, малокровии, нервных заболеваниях.

Виноградный сок по калорийности в 3 раза превышает томатный.

Рябиновый сок отличается большим содержанием витамина С.

Показан при сахарном диабете, ломкости сосудов, при гиповитаминозах, гастрите, коллагенозах.

Экстракты

Экстракт (*extractum*) — продукт экстракции (извлечения, вытяжки) активных компонентов из различных видов сырья.

Типичным примером экстрагирования является заваривание чая или кофе.

Экстракты обладают различными физико-химическими свойствами, такими как растворимость, размер частиц, вкусовые и другие органолептические параметры, имеют различия по качественному и количественному составу активных ингредиентов, степени очистки от балластных веществ, степени концентрирования и многим другим показателям.

В зависимости от природы экстрагента различают водные, спиртовые, масляные, а также СО₂-экстракты.

При заваривании чая получается водный экстракт.

Спиртовые экстракты обладают длительным сроком годности, однако спирт иссушает кожу, поэтому применение таких экстрактов ограничено.

Масляные экстракты наиболее насыщены полезными для кожи веществами, ведь именно масляные субстанции способны проникать в верхние слои эпидермиса. С начала 2004 г. специалисты освоили новую технологию по использованию углекислотных экстрактов (так называемых СО₂-экстрактов). Такие технологии крайне дороги и наукоемки. Эти экстракты содержат только активные ингредиенты без дополнительных примесей и добавления экстрагента.

Производство экологически чистых экстрактов из растительного сырья

Существующая технология извлечения эфирных масел из растительного сырья основана на их экстрагировании органическими растворителями или отгонке с паром. Это допускает значительные потери летучих душистых веществ и приводит к нарушению природной сбалансированности компонентов в составе эфирных масел и к нежелательному снижению их качества.

Использование технологии экстрагирования эфирных масел из растений двуокисью углерода (CO_2 -экстракция) позволяет извлечь из растительного сырья практически полный комплекс душистых веществ в их естественной сбалансированности и высокой концентрации (98—99% при чистоте продукта 99,9%). CO_2 -экстракты предназначены для использования в пищевой, парфюмерно-косметической, пивобезалкагольной, ликероводочной, кондитерской, мясной, медицинской, рыбной промышленности и бытовой химии.

CO_2 -экстракты представляют собой жидкие маслянистые или мазеобразные продукты, полученные из растений по технологии извлечения эфирных масел двуокисью углерода.

Использование CO_2 -экстрактов позволяет исключить применение сухих пряно-ароматических веществ и дает возможность получить производимый продукт однородной консистенции без вкраплений сухих пряностей.

При этом эффект от использования CO_2 -экстрактов взамен сухих веществ увеличивается (усиливается) в несколько раз, уменьшаются затраты на транспортирование и хранение, появляется возможность механизировать (автоматизировать) процесс дозирования экстрактами готовой продукции.

Использование CO_2 -экстрагирования эфирных масел как мягко-режимного, менее трудоемкого и технологически быстрого способа обработки лекарственного и пряно-ароматического растительного сырья является необходимым условием получения природных экологически чистых эфирных масел высокого качества. В них сохраняется нативное (природное) соотношение всех компонентов и, следовательно, биохимический состав и физиологическая активность.

Сырьем для получения CO_2 -экстрактов являются различные лекарственные растения, пряно-ароматические продукты, вторичные сырьевые ресурсы перерабатывающих отраслей (кожура цит-

русовых, плодовые и ягодные выжимки, шрот, жмых и т. п.), продукты животного происхождения.

Сырье для CO_2 -экстрактов должно иметь влажность не более 5%.

В качестве сырья для получения некоторых видов дорогостоящих экстрактов могут использоваться отходы производства и морепродукты.

Так, например, отходы при производстве фруктовых соков (выжимка) в больших количествах утилизируются и существенно ухудшают экологию окружающей среды. В то же время из высушенной выжимки можно получать лимонное, апельсиновое, облепиховое, персиковое, абрикосовое масла и целый ряд других экстрактов.

Из хвои елок, пихты и прочих получают хвойное, пихтовое и другие масла для медицинской и других отраслей промышленности.

CO_2 -экстракты получают на экстракционных универсальных модулях, представляющих собой 9 герметических металлических цилиндров, связанных между собой технологическими трубопроводами, снабженными запорной и управляющей арматурой и манометрами.

Имеется возможность получать множество комплексных экстрактов из пряно-ароматического, эфиромасличного и лекарственного растительного сырья для удовлетворения самых различных потребностей промышленности, общественного питания и для создания лечебных продуктов, детского питания.

CO_2 -экстракты представляют собой маслянистые или мазеобразные продукты со сложным химическим составом. В них содержатся (в зависимости от исходного сырья) ароматические вещества, жирорастворимые витамины, алкалоиды, высшие спирты, углеводы, карбонильные соединения и другие биологически активные вещества.

Разработана технология производства экстрактов из следующих лекарственных и ароматических растений: аниса, корня айра, багульника, бадьяна, базилика, виноградных семян, гвоздики, горца перечного, дягиля, зубровки, кориандра, лавра коричневого, куркумы, лапчатки (калгана), листа лаврового, ореха мускатного, можжевельной ягоды, семян моркови, облепихи, петрушки, полыни, перца стручкового красного, перца душистого, перца черного горького, тмина, шалфея лекарственного, шелковицы, шалфея мускатного, укропа пахучего, ростков ячменя и пшени-

цы, фенхеля, хвои пихты, хмеля, эстрагона, а также из сухих выжимок плодовоовощного сырья (после отделения сока) и т. д.

СО₂-экстракты стерильны. Гарантированный срок хранения в герметичной упаковке 2 года.

Оборудование и состав работы при производстве экстрактов

Оборудование:

- 1) перколятор соответствующей емкости (основное);
- 2) смеситель для приготовления извлекателя, транспортная емкость, стационарный сборник, бутылки емкостью 20 л, весы, холодильник, фильтровальный аппарат (вспомогательное);
- 3) КИП-манометр.

Состав работы

1. Приготовление рабочего раствора этилового спирта (извлекателя) требуемой концентрации, контроль раствора спиртомером.
2. Взвешивание, загрузка сырья в перколятор и уплотнение.
3. Загрузка раствора извлекателя в перколятор.
4. Наблюдение за состоянием технологического процесса и температурным режимом.
5. Реперколяция.
6. Слив экстракта из перколятора в транспортную емкость, предварительное взвешивание.
7. Слив экстракта в емкость для процесса отстаивания.
8. Подготовка стеклотары.
9. Фильтрация и разлив экстракта в стеклянные бутылки.
10. Обвязка и маркировка бутылей, оформление сопроводительной документации.
11. Регенерация спирта (острым паром, промывкой отработанного растительного сырья, отжимом отработанного растительного сырья).

Спиртовые настойки

Спиртовая настойка — жидкая лекарственная форма, представляющая собой спиртовые или водно-спиртовые извлечения из лекарственного растительного сырья, полученные без нагревания и удаления экстрагента.

Технология приготовления спиртовых настоек

Настойки спиртовые получают путем 3-кратного настаивания измельченного сырья водно-спиртовой жидкостью. В зависимости от используемого в технологии сырья вырабатывают настойки соответствующих наименований — плодов можжевельника, полыни, тысячелистника и т. п.

Процесс получения настоек включает в себя следующие основные технологические этапы:

- 1) подготовку сухого растительного сырья к экстрагированию;
- 2) приготовление водно-спиртового раствора;
- 3) получение настоев;
- 4) извлечение остатков спирта из отработанного сырья (шрота).

Схема производства спиртовых настоек

Подготовка сухого растительного сырья к экстрагированию.

Для проведения процесса экстракции с целью получения спиртовой настойки данного наименования используют растительное сырье, соответствующее стандарту.

После приемки, сортировки и освобождения от примесей взвешенное цельное растительное сырье перед экстракцией предварительно подвергают измельчению.

Средний характерный размер частиц измельченного сырья должен при этом составлять от 2,0 до 6,0 мм.

Затем измельченное сырье взвешивают и направляют на экстракцию.

Приготовление водно-спиртового раствора

Водно-спиртовой раствор (экстрагент), которым производят настаивание растительного сырья, готовят в сортировочной емкости.

Для этого расчетное количество этилового спирта (спирта-ректификата) из емкости для его приемки и хранения при помощи насоса закачивают необходимое количество воды.

После тщательного перемешивания смеси механической мешалкой либо насосом «сам на себя» полученный водно-спиртовой раствор направляют в экстракционный аппарат, в котором его используют в качестве экстрагента.

Соотношение сырья к заливаемому экстрагенту при первом настаивании составляет: для кориандра, котовника, чабреца, лопуха анисового, мяты — 1:10.

Процесс настаивания для всех видов сырья осуществляют при следующих параметрах:

- 1) продолжительность первого настаивания — 4 суток;
- 2) продолжительность второго настаивания — 4 суток;
- 3) продолжительность третьего настаивания — 2 суток;
- 4) число перемешиваний в сутки — 2;
- 5) продолжительность одного перемешивания — 10 мин;
- 6) температура процесса — от +18 до +30°C.

Периодическое перемешивание экстракционной жидкости осуществляется следующим образом: через сетчатую ловушку самотеком сливают настойку из нижней части аппарата в промежуточную емкость (подставку), из которой настой насосом подают обратно в экстрактор. По истечении установленного времени настойку первого залива самотеком сливают через фильтр-ловушку в подставку, из которой его насосом перекачивают в сборник нефильтрованного настоя. Для обеспечения наиболее полного слива время стекания раствора должно составлять не менее 2 ч. После тщательного перемешивания настойку фильтруют, направляют в емкость для хранения и в дальнейшем используют.

Извлечение остатков спирта из шрота

После слива и стекания настоя спиртосодержащий шрот выгружают из экстрагированного аппарата в герметично закрывающиеся емкости.

Требования к технологическому оборудованию

В процессе приготовления спиртовых настоек может быть использовано следующее выпускаемое серийно оборудование:

- 1) емкости для настоек и водно-спиртовых растворов — герметические резервуары эмалированные, из алюминиевого и титанового сплавов, из нержавеющей стали, стальные с защитным покрытием предпочтительно с перемешивающими устройствами;
- 2) сборник спиртоотгона — герметические резервуары, изготовленные из любого металла;
- 3) мерники стационарные цилиндрические и конические для измерения объемных количеств спирта, полупродуктов и настоек;
- 4) насос для спирта;
- 5) насосы для перемешивания и перекачивания настоек и экстрагента — поршневые, центробежные;
- 6) фильтр-прессы для фильтрации спиртовых настоек;

7) перегонная установка для извлечения спирта из спиртосодержащего шрота.

Специалистами разработан рабочий проект цеха по производству травяных экстрактов мощностью 100 000 декалитров в год в составе:

- 1) спиртохранилища емкостью 30 м³;
- 2) приемно-отпускного отделения;
- 3) цеха по производству травяных экстрактов.

Спиртохранилище

Спиртохранилище предназначается для открытого наземного хранения спирта, в котором размещается 3 горизонтальных резервуара емкостью по 10 м³.

Спиртохранилище ограждается защитной бетонной стенкой, предохраняющей территорию в случае пролива или утечки спирта. Предусмотрены все необходимые устройства в соответствии с технологическими и противопожарными нормами. Приемно-отпускное отделение предназначается для приемки спирта с автотранспорта. В здании размером 12,0 на 6,3 м имеются помещения насосной, пускателей и КИП с тамбуром. Для приема и отпуска спирта предусмотрено современное оборудование (насосы, мерники, арматура).

Сиропы

Сиропы — густые, прозрачные, сладкие жидкости, которые готовят смешиванием сахарного сиропа с лекарственными экстрактами, настойками или фруктовыми пищевыми экстрактами, процеживанием через плотную ткань или фильтрованием через бумажный фильтр. В разлитый в сухие склянки и остывший сироп для консервации можно добавлять спирт. Сиропы применяются самостоятельно как слабительное, отхаркивающее лечебное средство (сироп алтейный и ипекакуаны) и в качестве добавки в микстуры, настои, отвары с целью скрадывания неприятного вкуса, запаха лекарственных веществ.

Технология приготовления сиропов

При производстве сиропов необходимо использовать экстракт трав с содержанием сухих веществ выше 10%. Для получения таких экстрактов проводят концентрирование (сгущение) в мягких

термических условиях (вакуум-выпариванием при температуре +50—52,0°C и +60—62,0°C). При невозможности сгущения сиропов повысить концентрацию экстракта возможно за счет увеличения количества сухого сырья при водной экстракции или проведения многократной экстракции сырья по частям полученным водным экстрактом. В качестве наполнителей для производства сиропов можно использовать сахар и сорбит.

В сиропах из трав, приготовленных на сорбите, вкусоароматические свойства выражены более интенсивно, чем при использовании сахара. При смешивании горячей и холодной водой сиропы дают прозрачные растворы.

Титруемая кислотность сиропов, приготовленных на сахаре без добавления лимонной кислоты, практически не отличается от сиропов, приготовленных на сорбите, и зависит от кислотности исходного сырья.

Результаты микробиологических исследований соответствуют медико-биологическим требованиям. В хранении микробиологические показатели стабильны.

Оборудование и состав работы при производстве сиропов

Оборудование:

- 1) котел с паровой рубашкой, реактор (основное);
- 2) транспортная емкость, бутылки емкостью 20 л, весы (вспомогательное);
- 3) КИП-манометр.

Состав работы:

- 1) взвешивание, загрузка сахара-рафинада в котел с паровой рубашкой или реактор;
- 2) взвешивание и загрузка дистиллированной воды в котел с паровой рубашкой или реактор;
- 3) перемешивание сиропа вручную;
- 4) наблюдение за состоянием технологического процесса и температурным режимом по КИП;
- 5) взвешивание, загрузка спирта, различных добавок в котел с паровой рубашкой или реактор;
- 6) наблюдение за состоянием технологического процесса и температурным режимом по КИП;
- 7) слив сиропа в транспортную емкость;
- 8) подготовка стеклотары;

- 9) фильтрация и разлив сиропа в стеклянные бутылки;
- 10) обвязка и маркировка бутылей, оформление сопроводительной документации.

Хранение сиропов, настоек, экстрактов

Сиро́пы, насто́йки должны храниться в герметично укупоренной, наполненной доверху таре в прохладном и защищенном от света месте. Выпадающие при хранении настоек осадки отфильтровывают, и, если фильтрованная настойка после проверки качества соответствует установленным требованиям ГФ, ее считают пригодной к применению.

Экстракты хранят в стеклянной таре, укупоренной навинчивающейся крышкой и пробкой с прокладкой, в защищенном от света месте. Жидкие и густые экстракты хранят при температуре 12—15°C. Осадки, выпадающие в жидких экстрактах, с течением времени отфильтровывают, и, если экстракты после проверки качества соответствуют установленным требованиям ГФ, их считают пригодными к применению.

Настои и отвары

Настои и отвары представляют собой водные вытяжки из лекарственного растительного сырья или водные растворы специально приготовленных для этой цели экстрактов. Настои и отвары могут использоваться как изолированно, так и в сочетании с разнообразными лекарственными веществами. Обычно их назначают внутрь, иногда — наружно в качестве примочек, полосканий, ванн и т. п. По физико-химическим свойствам водные вытяжки являются сочетаниями истинных, коллоидных растворов, а также растворов высокомолекулярных соединений, извлеченных из растительного сырья. Таким образом, настои и отвары представляют собой полидисперсные системы, что должно учитываться при добавлении к ним лекарственных веществ. Использование водных извлечений при различных заболеваниях практиковалось еще в глубокой древности. Клавдий Гален (около 1800 лет назад), не разделявший мнения Гиппократов о существовании в природе медикаментозных средств в готовом виде, утверждал, что в растениях, наряду с лекарственными веществами, есть и та-

кие, которые могут оказывать вредное влияние на организм. Уже в те времена врачи стремились путем простейшей обработки растительного материала получить более удобную для применения форму. Несмотря на наличие в арсенале аптек синтетических фитохимических препаратов, такие древние лекарственные формы, как настои и отвары, применяются до сих пор. В современной рецептуре аптек водные извлечения составляют 10–15%. В большой степени это обусловлено достаточно высокой лечебной эффективностью, относительной дешевизной сырья, сравнительно быстрой технологией получения водных вытяжек, не требующей сложного оборудования и, следовательно, доступной для любой аптеки. Наиболее существенным недостатком этих лекарственных форм является нестойкость при хранении. В водных извлечениях возможны явления химического превращения веществ гидролиз, окисление или восстановление. Эти процессы протекают значительно быстрее при повышении температуры. Наиболее легко гидролизуются сложные эфиры и амиды, особенно в слабощелочной среде. Кроме того, при хранении настои и отвары подвержены микробной порче (из-за плесневых и дрожжевых грибов), что приводит к активизации ферментативных процессов (активность их также зависит от температуры). Нестандартность водных извлечений объясняется особенностями лекарственного растительного сырья и несовершенством существующих аптечных методов изготовления. Действующие вещества некоторых растений до сих пор еще не установлены. Так, неизвестно, какие вещества обуславливают медикаментозное действие коры калины, травы пастушьей сумки и др. Для некоторых растений не разработаны оптимальные технологические приемы выделения чистых действующих веществ. В большинстве случаев лечебное действие водных извлечений зависит не от одного действующего вещества, а от целого их комплекса. В качестве экстрагента для настоев и отваров используют воду дистиллированную. Вода достаточно хорошо извлекает большинство действующих веществ из лекарственного растительного сырья (кроме алкалоидов), фармакологически индифферентна, обладает большой диффузионной способностью и хорошими десорбирующими свойствами, дешева и доступна. Однако она может вызвать гидролиз некоторых веществ (в присутствии ферментов), подвержена микробному загрязнению. Несмотря на внешнюю простоту приготовления настоев и отваров, протекающий при этом процесс извлечения является весьма сложным. Извлекаемые из растительного сырья веществ-

ва заключены в клетках, через оболочки которых должен сначала проникнуть растворитель (вода), а затем вернуться обратно в образовавшийся раствор. Процесс извлечения включает такие стадии, как диффузия и осмос, вымывание, десорбция. При извлечении растительного лекарственного сырья сухой материал, богатый гидрофильными веществами (белками, клетчаткой, дубильными веществами), при соприкосновении с водой набухает. При этом вода сначала вымывает из наружных клеток (главным образом разрушенных) растворимые и нерастворимые вещества, а затем под действием капиллярных сил она проникает в межклеточное пространство, отсюда — через поры стенок и отчасти непосредственно через стенки внутрь клеток. Внутри клеток жидкость взаимодействует с находящимися там веществами, образуя истинные растворы. При этом неограниченно набухающие коллоиды пептизируются, а ограниченно набухающие образуют гели. Некоторые растворимые вещества адсорбционно связаны с нерастворимыми компонентами, содержащимися внутри клетки, и для их извлечения растворитель должен обладать свойствами десорбента. Таким образом, внутри клеток образуется концентрированный раствор, создающий значительное осмотическое давление, вызывающее осмотическую диффузию между содержимым клеток и окружающей их жидкостью с меньшим осмотическим давлением. Процессы осмоса протекают самопроизвольно до тех пор, пока осмотическое давление снаружи и внутри клеток не станет равным. При этом происходят молекулярная и конвективная диффузии. Молекулярная диффузия обусловлена хаотическим движением молекул и зависит от запаса кинетической энергии частиц. Скорость ее зависит от температуры (прямо пропорционально), величины поверхности, разделяющей вещества, толщины слоя, через который проходит диффузия. Кроме того, перемещение вещества зависит от длительности процесса (чем дольше диффузия, тем большее количество вещества переходит из одной среды в другую). Конвективная диффузия представляет собой перенос вещества в результате действий, вызывающих перемещение жидкости (сотрясения, изменения температуры, перемешивания). Этот вид диффузии осуществляется значительно быстрее и происходит за счет явления конвекции (переноса массы из одного места подвижной среды в другую). Наступающее в результате этих процессов состояние подвижного диффузионного равновесия соответствует завершению экстракционной стадии. Используя эту теорию извлечения, в большинстве случаев можно обеспечить

максимальный переход действующих веществ из растительного сырья в вытяжку в достаточно короткие сроки. Например, с целью ускорения процесса экстракции при изготовлении вытяжек необходимо частое перемешивание жидкости. Для облегчения проникновения воды в толщу материала, имеющего клеточную структуру, сырье измельчают. Кроме того, измельчение осуществляют и для увеличения поверхности соприкосновения воды с частицами материала, так как количество извлеченных веществ находится в прямой зависимости от поверхности диффузии. Чтобы увеличить скорость диффузионного обмена, а следовательно, и экстракции, процесс ведут при повышенной температуре. Этот физический фактор, как правило, увеличивает и растворимость веществ. Качество готовых настоев и отваров зависит от ряда условий — стандартности растительного сырья, степени измельчения материала, количества воды, которым обрабатывалось сырье, режима экстракции сырья, химической природы действующих веществ, применяемой для приготовления вытяжек аппаратуры. Концентрация водных вытяжек в значительной степени зависит от количественного содержания действующих веществ в исходном сырье, которое может колебаться в зависимости от места и условий произрастания, времени сбора, режима сушки и др. Поэтому для приготовления водных вытяжек разрешается использовать как стандартное сырье, так и сырье повышенной кондиции. Сырье с меньшей биологической активностью или с меньшим содержанием алкалоидов для приготовления водных вытяжек не применяют. Сведения о количественном содержании действующих веществ в сырье приводятся в аналитическом паспорте и указываются в процентах (для алкалоидов) или числом биологических единиц действия в 1 г сырья (для гликозидов). В случае использования сырья с повышенным содержанием действующих веществ (по сравнению с положенным по стандарту), его следует брать в меньшем количестве, чем прописано, используя следующую формулу:

$$X = A \times B / C,$$

где X — количество сырья повышенной кондиции;

A — прописанное количество лекарственного растительного сырья;

C — содержание действующих веществ в используемом сырье;

B — стандартное содержание действующих веществ.

Пример

Rp.: Inf. herbae Adonidis vernalis 6,0 — 180 ml

D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

По стандарту биологическая активность сырья должна быть 50—66 ед. в 1 г сырья. Фактическая биологическая активность используемого сырья составляет 80 ед. в 1 г. Поэтому вместо прописанного берут $(6 \times 50 / 80)$ 3,75 г сырья повышенной кондиции.

Как правило, расчет упрощают, пользуясь заранее установленным соотношением между 1 г имеющегося и стандартного сырья:

$$1 — 80$$

$$X — 50$$

$$X = 0,625.$$

Следовательно, вместо 1 г прописанного сырья берут 0,625 г сырья данной кондиции.

Пример

Rp.: Inf. herbae Thermopsidis 1,0 — 200 ml

D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

Содержание алкалоидов в траве термопсиса должно быть не менее 1%. При использовании сырья с содержанием 1,3% его следует взять:

$$X = 1 \times 1 / 1,3 = 0,77 \text{ (г)}.$$

Достаточно большое значение для обеспечения максимального перехода в вытяжку действующих веществ имеет состав клеточных оболочек растительного сырья. Клеточные оболочки в большинстве случаев содержат пектиновые вещества, склеивающие между собой оболочки отдельных клеток. Целлюлоза, являющаяся их основой, нерастворима в воде, но набухает в ней. Пектиновые вещества (как растворимые, так и нерастворимые) затрудняют процесс экстракции. Кроме того, клеточные оболочки многих растительных материалов пропитаны лигнином, обуславливающим твердость оболочек, но уменьшающим способность набухания в воде. Некоторые виды сырья имеют клеточные оболочки, содержащие суберин и кутин (вещества, не смачиваемые водой и препятствующие ее проникновению внутрь клеток). Следовательно, растительное сырье, содержащее много лигнина, суберина и кутина, нуждается в более тонком измельчении. Существуют регламентированные оптимальные нормы измельчения растительного сырья, ниже которых измельчать материал нецелесообразно, так как при этом будет превалировать процесс вымывания, в вытяжку будут переходить нераствори-

мые вещества, мелкие обрывки тканей, делающие ее мутной и способствующие ускорению порчи настоев и отваров. Согласно указанию ГФ XI растительное сырье должно быть измельчено в соответствии с требованиями нормативно-технической документации. Обычно в аптеки оно поступает в измельченном виде. Оптимальной измельченностью для листьев, цветков, травы считают размер частиц не более 5 мм (сито № 50); исключение составляют листья толокнянки, эвкалипта, брусники — их размер должен быть не более 1 мм (сито № 10). Стебли, кору, корневища и корни измельчают до 3 мм (сито № 30), плоды и семена — не более 0,5 мм (сито № 5). Следует учитывать, что измельчение растительного сырья должно быть полным (без остатка), так как в различных частях содержится различное количество действующих веществ (например, лист красавки). Кроме того, сырье должно быть отсеяно от пыли, так как в воде балластные вещества набухают, способствуют склеиванию массы, обволакиванию воздухом и плохому смачиванию. Кроме того, качество водных вытяжек во многом зависит от количества воды, которым обработано растительное сырье. Большее количество экстрагента обеспечивает лучшую экстракцию исходного сырья, т. е. максимальный переход действующих веществ. В связи с этим для получения полноценных вытяжек нужно использовать максимально возможное при данных условиях количество воды. При этом необходимо помнить, что часть жидкости удерживается сырьем, поэтому вытяжки будет меньше, чем было взято воды. Потери действующих веществ за счет поглощения вытяжки сырьем прямо пропорциональны количеству жидкости, остающемуся в растительном сырье.

Эти потери можно несколько уменьшить путем отжима, но полностью их избежать невозможно, так как под влиянием капиллярных сил часть жидкости всегда будет оставаться в сырье.

Уменьшить потери можно также путем увеличения количества (в пределах возможного) воды. Поэтому для приготовления настоев и отваров рекомендуется брать воды больше, чем требуется готовой вытяжки.

Увеличение количества воды улучшает условия извлечения действующих веществ и уменьшает их потери за счет адсорбции сырьем менее концентрированной вытяжки.

При назначении во врачебных рецептах водных извлечений указывают вид вытяжки (настой, отвар), исходный растительный материал, а также количество и концентрацию готовой вытяжки.

Пример

Rp.: Inf. bac. Juniperi ex 10,0 — 200 ml

D. S. По 1 ст. л. 3—5 раз в день.

Пример

Rp.: Dec. rad. Polemonii coerulei 6,0 180 ml

D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

Согласно первому рецепту из аптеки нужно получить 200 мл настоя, приготовленного из 10 г плодов можжевельника и необходимого количества воды; по второму рецепту надо получить 180 мл отвара из 6 г корня синюхи и достаточного количества воды. Количество воды, используемое для получения вытяжки, в рецепте не отмечается. Определение нужного количества экстрагента относится к компетенции фармацевта, приготавливающего лекарство. Если количество сырья в рецепте не обозначено, то из 10 частей (по массе) слабодействующего лекарственного растительного сырья получают 100 объемных частей вытяжки. Водные вытяжки из спорыньи (в настоящее время почти не применяются), травы горичевта, травы ландыша, корня истода, корневища с корнями валерианы готовят, как правило, в соотношении 1:30, т. е. из 1 части сырья по массе получают 30 объемных частей вытяжки. Настои и отвары из сильнодействующего лекарственного растительного сырья готовят только по прописям врача, а при отсутствии указаний о соотношениях из 1 части сырья по массе готовят 400 объемных частей вытяжки. Если врачом в рецепте указаны другие соотношения, необходимо проверить дозировку сильнодействующего сырья.

Пример

Rp.: Inf. Folii Digitalis ex 1,0 — 200 ml

D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

Высшая разовая доза листьев наперстянки равна 0,1 г. Высшая суточная доза соответственно — 0,5 г.

Проверка дозы:

200 — 1

15 — X

$X = 15 / 200 = 0,075$ (г) (разовая доза).

Суточная доза: $0,075 \times 3 = 0,225$ (г).

Следовательно, разовая и суточная дозы листьев наперстянки не превышены, готовить и отпускать данный настой можно. Объем воды, необходимый для приготовления требуемого количества настоя или отвара, определяют суммированием количества

извлечения, указанного в рецепте, и дополнительного количества для компенсации адсорбции жидкости сырьем. Последнюю величину рассчитывают путем умножения прописанной массы сырья на коэффициент водопоглощения, показывающий количество жидкости, удерживаемое 1 г растительного сырья после его отжима. При приготовлении водных вытяжек с учетом коэффициента водопоглощения количество действующих веществ, переходящих в вытяжку, увеличивается примерно на 13—20% (табл. 14).

Таблица 14

**Коэффициент водопоглощения
для различных видов растительного сырья**

Вид сырья	Коэффициент водопоглощения
Кора дуба	2,0
Кора калины	2,0
Кора крушины	1,6
Корень и корневище валерианы	2,9
Корневище змеевика	2,0
Корень истода	2,2
Корень и корневище кровохлебки	1,7
Корень солодки	1,7
Корневище лапчатки	1,4
Листья крапивы	1,8
Листья мать-и-мачехи	3,0
Листья мяты	2,4
Листья сенны	1,8
Листья толокнянки	1,4
Листья шалфея	3,3
Плоды шиповника	1,1
Трава спорыньи	2,3
Трава горицвета	2,8
Трава зверобоя	1,6
Трава ландыша	2,5
Трава полыни	2,1
Трава пустырника	2,0
Трава сушеницы	2,2
Трава хвоща полевого	3,0
Цветки липы	3,4
Цветки ромашки	3,4

Коэффициент водопоглощения показывает количество жидкости, удерживаемое 1 г растительного сырья после его отжатия в перфорированном стакане инфундирки.

Если в ГФ XI коэффициент водопоглощения не обозначен, то следует руководствоваться условно принятыми коэффициентами: для корней — 1,5; для коры, цветков и травы — 2,0; для семян — 3,0.

Пример

Rp.: Inf. florum Chamomillae 200 ml

D. S. Полоскание.

При отсутствии особых указаний в рецепте настоек цветков ромашки готовят, исходя из расчета: 10 частей по массе цветка на 100 мл настоя. При приготовлении настоя цветков ромашки на 1 г цветков теряется 3,4 мл вытяжки. Поэтому для получения вытяжки в количестве, обозначенном в рецепте, необходимо взять 403,4 мл воды ($200 + 203,4$).

Пример

Rp.: Inf. fructus Cynosbati 15,0 — 200 ml

D. S. По 1 ст. л. 5 раз в день.

По данным таблицы потеря вытяжки на 1 г плодов шиповника составляет 1,1 мл. Для получения заданного количества настоя требуется следующее количество воды: $200 + 15 \times 1,1 = 216,5$ (мл).

Пример

Rp.: Inf. herbae Thermopsidis ex 0,5 — 200 ml

D. S. По 1 ст. л. 2—3 раза в день.

Для приготовления препарата по данному рецепту мелко-измельченную траву термопсиса заливают 201 мл воды, так как в данном случае 0,5 г сырья удержит двойное количество воды (1 мл). Смесь настаивают на водяной бане в течение 15 мин, после чего охлаждают при комнатной температуре не менее 45 мин. Готовый настой процеживают через ватный тампон и при необходимости доводят его объем водой до 200 мл (процеживая воду через тот же тампон).

Укупоривают, оформляют к отпуску.

Концентрация экстрактивных веществ в вытяжке может быть существенно увеличена, если извлеченный и отжатый растительный материал подвергнуть разминанию в ступке с недостающим количеством воды и затем повторно отжать, а полученную жидкость присоединить к первоначальной вытяжке.

Температура и длительность (режим) экстракции также оказывают значительное влияние на качественный и количественный состав водных вытяжек. Повышение температуры увеличивает скорость диффузионного обмена, растворимость действующих веществ и ускоряет их экстракцию. Однако в некоторых случаях в растительном сырье содержатся термолабильные вещества (гликозиды и др.), которые при длительном нагревании разрушаются. Кроме того, иногда повышение температуры нежелательно вследствие значительного перехода в вытяжку балластных веществ и потери летучих компонентов.

Технология приготовления настоев и отваров

Для получения качественных водных вытяжек используют несколько способов экстрагирования, соответственно которым различают три группы вытяжек: *настои, приготовленные холодным способом; настои, приготовленные горячим способом; отвары.*

Холодное настаивание в современной фармацевтической практике почти не используется. Ранее его применяли для извлечения сырья, содержащего летучие или термолабильные действующие вещества, а также для уменьшения перехода в вытяжку балластных веществ (например, крахмала). В настоящее время этим способом получают только настой корня алтея (см. ниже), который содержит до 35% слизи, 38% крахмала, сахар и др. Способ холодного настаивания используют для предотвращения перехода крахмала в вытяжку.

Приготовление настоев и отваров горячим способом проводится следующим образом. Измельченное растительное сырье помещают в подогретую инфундирку, заливают рассчитанным количеством дистиллированной воды комнатной температуры и настаивают на кипящей водяной бане при периодическом помешивании (настои в течение 15 мин, отвары — 30 мин). После этого инфундирку снимают, вытяжку охлаждают при комнатной температуре также при периодическом помешивании (настои не менее 45 мин, а отвары — 10 мин). Срок охлаждения должен строго соблюдаться, так как в это время происходит дополнительное извлечение исходного сырья. Кроме того, действующие вещества некоторых настоев лучше растворяются в холодной воде, чем в горячей (дигитоксин, содержащийся в листьях наперстянки). Иногда в процессе охлаждения вытяжки происходит ее самоочищение от некоторых балластных веществ, которые растворяются в холодной воде (отвар из листьев сенны). Отвары,

в отличие от настоев, охлаждают всего 10 мин. Это объясняется более длительным их настаиванием (30 мин) и значительным содержанием высокомолекулярных компонентов, растворы которых после охлаждения загустевают и затрудняют процеживание. Следует помнить, что при комнатной температуре полное охлаждение жидкости наступает примерно через 4 ч. Отвары из листьев толокнянки, коры дуба, корневища змеевика, корневища и корней ревеня, лапчатки и других растений, содержащих дубильные вещества, процеживают в горячем виде, минуя охлаждение, так как дубильные вещества лучше растворяются в горячей воде. Листья толокнянки содержат не менее 6% арбутина, который, гидролизуясь, образует гидрохинон, обладающий антисептическими и диуретическими свойствами. Дубильные вещества, также входящие в состав сырья и связанные с гликозидом, адсорбируют его на своей поверхности. При охлаждении в течение 10 мин вместе с дубильными веществами осаждается и арбутин, который отцеживается вместе с листьями.

Пример

Rp.: Inf. foliorum Uvae ursi ex 5,0 — 180 ml

D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

Для приготовления отвара листья толокнянки растирают в широкой ступке в грубый порошок, который затем помещают в фарфоровую инфундирку и заливают 187 мл воды ($180 + 5 \times 1,4$). В данном случае металлическая инфундирка применена быть не может, так как рН отваров толокнянки составляет 4,3—4,7. Сразу же после снятия с водяной бани вытяжку процеживают в отпускной флакон, извлеченный материал отжимают, вытяжку доводят до 180 мл. Из толокнянки готовят только отвары даже в тех случаях, когда в рецепте указан настой. Это правило относится также к сырью, содержащему дубильные вещества (это корневище змеевика, корневище лапчатки, дубовая кора и др.) и антрагликозиды (такие, как кора крушины, корневище ревеня, ягоды жостера, листья сенны и др.), поскольку форма настоя в данном случае не обеспечивает перехода требуемого количества действующих веществ в вытяжку.

Отвары из листьев сенны процеживают после полного охлаждения, чтобы освободиться от смолистых веществ, вызывающих побочное действие (рези). Корень ревеня содержит фармакологические антагонисты — антрагликозиды, которые оказывают послабляющее действие, и танногликозиды, обуславливающие закрепляющее действие. Отвары корня ревеня необходимо процеживать не-

медленно после снятия с водяной бани в противном случае происходит уменьшение количества оксиметилантрахинонов.

Действующие вещества крушины (глюкофрангулин и франгулин) хорошо растворяются в воде, и отвары ее готовят по общим правилам. Если вытяжки готовятся из лекарственного растительного сырья, содержащего эфирные масла, во избежание их улетучивания жидкость не перемешивают.

При приготовлении настоев с пометкой *Cito!* нагревание на водяной бане проводится в течение 25 мин, после чего горячую жидкость охлаждают искусственно, погружая инфундирку в холодную воду.

Если прописанный объем водных вытяжек из лекарственного растительного сырья составляет 1000—3000 мл, то время нагревания на водяной бане увеличивают для настоев до 25 мин. Для отваров — до 40 мин. Как уже упоминалось, при прописывании водных вытяжек выбор способа экстракции растительного сырья, как правило, производится врачом. Обычно из листьев, травы и цветков назначают настои; из коры, корневищ, корней — отвары. При этом химический состав действующих веществ, их устойчивость, растворимость в холодной или горячей воде и другие свойства, определяющие условия экстракции, как правило, не учитываются. В связи с этим имеются индивидуальные способы обработки некоторых видов растительного сырья при приготовлении вытяжек.

В отдельную группу выделены вытяжки из алкалоидосодержащего растительного сырья. В процессе их приготовления добавляют лимонную, винную или хлористо-водородную кислоту (в пересчете на хлористый водород), причем кислоты берут по массе столько, сколько содержится алкалоидов во взятом количестве растительного сырья. Например, в настой из 0,5 г корня ипекакуаны должны находиться алкалоиды — 0,01 г, так как стандартный корень ипекакуаны должен содержать их 2%. Таким образом, к воде для приготовления настоя должно быть прибавлено 0,01 г лимонной или винной кислоты или их 1%-ный раствор. Подкисление воды может производиться и при помощи 10%-ного раствора разведенной соляной кислоты. 12 капель этого раствора по стехиометрическим данным соответствуют 0,01 г лимонной или винной кислоты. В случае использования спорыньи применяется только соляная кислота, которую берут в 4 раза больше по отношению к содержанию алкалоидов во взятой навеске сырья. При получении настоя термопсиса в подкислении нет необходимо-

сти, поскольку алкалоиды в указанном виде сырья находятся в форме солей и оснований, легкорастворимых в воде. Так как алкалоиды содержатся в растениях в виде таннатом или солей, труднорастворимых в воде, то обработка сырья кислотой обеспечивает их перевод в легкорастворимые в воде соли и, следовательно, их максимальный переход в вытяжку. Низкие значения pH во многих случаях предупреждают разрушение алкалоидов вследствие окисления, омыления. Некоторые алкалоиды отличаются резко выраженными индивидуальными особенностями растворимости. Например, соединения кофеина с чаеубильной кислотой хорошо растворимы в воде, имеющей нейтральную реакцию. Основания алкалоидов термопсиса, мордовника также достаточно хорошо экстрагируются чистой водой.

Пример

Rp.: Inf. herbae Thermopsidis 1,0 — 200 ml

D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день

Трава термопсиса содержит 1,25% алкалоидов вместо 1% по ГФ. Следовательно, травы данной кондиции следует взять:

$$1,0 \times 1 / 1,25 = 0,8 \text{ (г)}.$$

В этом количестве травы термопсиса содержится 0,01 г алкалоидов:

$$100 — 1,25$$

$$0,8 — X$$

$$X = 0,01 \text{ (г)}.$$

Следовательно, лимонной кислоты нужно взять 0,01 г, а ее 1%-ного раствора — 1 мл (или 20 капель).

При приготовлении водных вытяжек из экстрактов, содержащих алкалоиды, необходимость обработки кислотами отпадает. Приготовление водных вытяжек должно проводиться в инфундирках, изготовленных из материалов, не взаимодействующих с лекарственными веществами растительного сырья. Для этой цели используют инфундирки фарфоровые, эмалированные, из нержавеющей стали и других материалов. В инфундирках из дюралюминия не следует готовить водные вытяжки из растительного сырья, содержащего органические кислоты, взаимодействующие с металлом (настой валерианы), дубильные вещества, алкалоиды. Удобно для приготовления водных вытяжек использовать специальный инфундирный аппарат с электрообогревом и магнитной мешалкой, обеспечивающей получение вытяжек с максимальным содержанием действующих веществ.

В настоящее время для изготовления настоев и отваров в аптечной практике широко применяются экстракты (концентраты) из различного растительного сырья. Они могут быть сухими и жидкими, приготовленными в соотношениях 1:1; 1:2. Фармацевтическая промышленность выпускает *Extractum Adonidis vernalis fluidum*, *Extractum Adonidis vernalis siccum*, *Extractum Althaeae fluidum*, *Extractum Althaeae siccum*, *Extractum Convallariae majalis siccum*, *Extractum Digitalis siccum*, *Extractum Helichrysi siccum*, *Extractum Thermopsidis siccum*, *Extractum Valerianae fluidum* и др. Сухие экстракты готовят путем упаривания жидких. Концентраты получают путем извлечения сырья слабым спиртом (20—40%-ным) специальными способами. Готовые экстракты стандартизуют по действующим веществам химическим или биологическим путем. Применение экстрактов особенно целесообразно при приготовлении жидких лекарств с помощью бюреточной системы. Этот способ обеспечивает высокую производительность труда и возможность приготовления микстур с требуемым содержанием действующих веществ. Не следует забывать, что при приготовлении микстур с настоями с использованием бюреточной системы жидкие экстракты добавляют в последнюю очередь.

Сухие экстракты из лекарственного растительного сырья представляют собой весьма гигроскопичные продукты и при неправильном хранении быстро отсыревают. Это приводит к нарушению дозировки и затрудняет их взвешивание. Вытяжки, приготовленные непосредственно из растительного сырья и из экстрактов, в большинстве случаев имеют внешние различия по цвету, степени окраски и прозрачности. У потребителей лекарства эти различия часто вызывают сомнения в правильности приготовления препарата и его доброкачественности. В связи с этим рекомендуется делать на сигнатуре соответствующие отметки о способе приготовления данного лекарственного средства. При отсутствии экстрактов заводского изготовления нельзя прибегать к приготовлению в аптеках собственных концентратов, так как уменьшение количества воды снижает переход в вытяжку действующих веществ.

При приготовлении настоя или отвара путем растворения экстракта, последнего берут столько, сколько соответствует количеству растительного сырья, указанному в рецепте.

Пример

Rp.: Codeini phosphatis 0,2

Natrii bromidi 6,0

Inf. rhizomatis et radices Valerianae 180 ml

M. D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

Для изготовления данной микстуры используют жидкий концентрат корневищ с корнями валерианы (1:2), а также концентраты кодеина фосфата (1:10) и натрия бромид (1:5). В отпускной флакон отмеривают 136 мл воды дистиллированной, 2 мл концентрата кодеина фосфата, 30 мл концентрата натрия бромида и 12 мл концентрата валерианы. Смешивают, укупоривают, оформляют.

Лекарственные вещества должны вводиться в совершенно готовые, процеженные и охлажденные вытяжки. При введении в настои и отвары растворимых в них веществ полученные растворы необходимо еще раз процедить. При приготовлении водных вытяжек непосредственно из растительного сырья использование концентрированных растворов лекарственных веществ запрещается, так как в этом случае вытяжки нужно было бы готовить на уменьшенном количестве воды. Настойки, жидкие экстракты, сиропы прибавляют к микстурам, содержащим настои и отвары, в последнюю очередь. Нерастворимые вещества вводят в водные вытяжки путем суспендирования или эмульгирования.

Особенности изготовления некоторых видов настоев и отваров

Отвар травы баранца: 10 г измельченной травы помещают в колбу, наливают 220 мл воды и кипятят 15 мин на слабом огне, дают остыть, затем отжимают траву, фильтруют и доливают до 200 мл. Отвар представляет собой жидкость желтовато-зеленоватого цвета, травянистого запаха, горького вкуса. Он быстро портится, поэтому применяют его лишь свежеприготовленным. Хранят в холодильнике не больше 2 суток. Сохраняют по списку Б.

Настой березового гриба: вымытый гриб заливают небольшим количеством кипяченой воды на 4 ч, затем пропускают через мясорубку. На каждую часть измельченного гриба добавляют 5 частей (по объему) кипяченой воды температуры 50°C, настаивают 48 ч при комнатной температуре. Затем полученную жидкость сливают, остаток отжимают и к микстуре добавляют жидкость, в которой замачивался гриб.

Готовый настой храниться в течение 4 дней. Применяют в качестве симптоматического средства, улучшающего в некоторых случаях самочувствие онкологических больных.

Отвар цветков девясила японского: 10 г измельченных цвет-

ков девясила заливают 120 мл горячей воды и нагревают до кипения. Затем настаивают в течение 1—2 ч при комнатной температуре, фильтруют и доводят объем до 100 мл. Отвар хранят в стеклянной посуде в прохладном месте не более 3—5 дней. Применяют как отхаркивающее средство при заболеваниях дыхательных путей, а также при заболеваниях желудочно-кишечного тракта как противовоспалительное и кровоостанавливающее средство.

Настой травы душицы: 10 г травы душицы, измельченной до величины частиц 0,5 мм, заливают 220 мл кипящей воды, настаивают в течение 15—20 мин при комнатной температуре, процеживают и пьют в теплом виде.

Настой листьев дягиля: 10 г измельченных листьев дягиля заливают 220 мл кипящей воды, после чего кипятят 5 мин, настаивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Настой отфильтровывают и доливают водой до 200 мл. Хранят в прохладном месте не более 2—3 дней.

Отвар корня истода: 10 г корней истода, измельченных до величины частиц 3 мм, заливают 320 мл воды комнатной температуры. Кипятят в течение 30 мин, охлаждают 10 мин, процеживают и доливают водой до 300 мл.

Отвар корня красавки: 5 г крупноизмельченных корней красавки помещают в стеклянную колбу, заливают 100 мл белого столового нетерпкого вина (с содержанием спирта 8—10%). К смеси добавляют 0,1 г животного угля. Колбу закрывают ватой, нагревают на открытом огне. Кипятят не более 10 мин, полученный раствор охлаждают в течение 2 ч, фильтруют через бумажный фильтр и доводят тем же вином до 100 мл. Хранят в темном, прохладном месте не более 15 дней.

Настой листьев ортосифона: 3,5 г измельченных листьев ортосифона заваривают 207 мл кипящей воды и настаивают в теплом месте (при температуре 40—50°C) в течение 30 мин, затем процеживают и доводят объем кипяченой водой до 200 мл. Применяют при отеках, обусловленных недостаточностью кровообращения, при нарушениях функции почек, при холециститах (оказывает спазмолитическое действие).

Отвар корневищ с корнями синюхи: высушенные корни синю-

хи, измельченные до размера частиц 3 мм, заливают 209 мл воды комнатной температуры, нагревают на кипящей водяной бане в течение 30 мин. Охлаждают 10 мин, процеживают через ватный тампон и доводят объем водой до 200 мл.

Отвар корней стальника пашенного: 30 г измельченных корней заливают 1 л воды, кипятят до тех пор, пока общее количество жидкости не уменьшится до объема 0,5 л, фильтруют. Отвар хранят в прохладном месте в закрытой посуде не более 3—5 дней.

Отвар семян тыквы: сырые или высушенные неочищенные семена тыквы измельчают вместе с кожурой, помещают в инфундирку, заливают двойным количеством воды и выдерживают на водяной бане в течение 2 ч, не доводя до кипения. Отвар процеживают через марлю, после охлаждения с поверхности снимают слой масла.

Настой шиповника: 20 г неочищенных плодов шиповника заливают стаканом кипятка, кипятят в закрытой эмалированной посуде в течение 10 мин, затем настаивают 22—24 ч и процеживают.

Другой способ: 20 г очищенных плодов шиповника заливают 2 стаканами кипятка, кипятят в закрытой эмалированной посуде в течение 10 мин, настаивают 2—3 ч и процеживают.

Отвар плодов черемухи: 1 ст. л. высушенных плодов черемухи обыкновенной измельчают до частиц размером не более 0,5 мм, заливают 200 мл кипящей воды и кипятят в течение 20 мин, после чего вытяжку процеживают. Применяют при поносах как вяжущее средство.

Приготовление сложных лекарств, содержащих настои и отвары

Настои и отвары назначаются как самостоятельно, так и в сочетании с другими лекарственными препаратами. В последнем случае приготовление микстуры состоит, как минимум, из двух стадий. Сначала готовят необходимое количество соответствующей водной вытяжки, а затем в состав полученной жидкости вводя остальные действующие ингредиенты.

Существуют некоторые особенности введения лекарственных веществ в настои и отвары. Так, растворимые лекарственные препараты в необходимой последовательности растворяют в совер-

шенно готовой и процеженной водной вытяжке. Перед помещением в отпускную склянку полученный раствор обязательно еще раз процеживают через ватный тампон или крупнопористый стеклянный фильтр.

Настойки, жидкие экстракты и другие жидкие препараты, вызывающих помутнение настоев и отваров, добавляют к сложным микстурам в последнюю очередь непосредственно в отпускную склянку.

Точно так же в состав таких микстур вводят сиропы. Перечисленные препараты можно прибавлять к настоям и отварам одновременно с другими растворимыми ингредиентами, т. е. до процеживания микстуры.

Пример

Rp.: Inf. foliorum Digitalis 0,25 — 100 ml

Tinc. Valerianae 3 ml

M. D. S. По 1 ст. л. 2 раза в день.

Для приготовления лекарства по данной прописи отвешивают 0,25 г измельченных листьев наперстянки (в случае, если сырье нестандартное, расчет его количеств осуществляют по формуле, приведенной выше). Полученную навеску помещают в инфундирку, заливают 100 мл холодной дистиллированной воды и настаивают на водяной бане 15 мин. Настой охлаждают не менее 45 мин, процеживают через ватный тампон в отпускной флакон. При необходимости доводят до объема 100 мл водой, процеживая ее через тот же тампон. К готовому настою добавляют прописанное количество настойки валерианы. Флакон укупоривают, оформляют к отпуску.

Нерастворимые лекарственные препараты обычно вводят в состав лекарств, содержащих водные вытяжки, путем суспендирования или эмульгирования. Вытяжки некоторых растений (корня алтея, салена) богаты слизистыми веществами и способны смачивать (гидрофилизировать) гидрофобные порошки. Благодаря этому они могут стабилизировать многие суспензии. При экстенпоральном приготовлении настоев и отваров из растительных материалов для получения сложного лекарства нельзя использовать концентрированные растворы. Однако использование бюреточной системы в этом случае все же возможно с применением соответствующих экстрактов или концентратов, как жидких, так и сухих, специально приготовленных для этой цели. При этом соответствующий концентрат сначала разбавляют возможным коли-

чеством воды (или растворяют в ней) и только после этого смешивают с концентрированными солевыми растворами. Смешение неразведенных концентратов или растворение сухих веществ в концентрированных растворах солей может привести к выпадению осадков или появлению помутнения.

Пример

Rp.: Inf. herbae Thermopsidis 0,1 — 200 ml

Natrii hydrocarbonatis

Natrii benzoatis

Liq. Ammonii anisati aa 1,0

Sirupi Althaeae 20 ml

M. D. S. По 1 ст. л. 3 раза в день.

Общий объем микстуры составляет 221 мл. При ее изготовлении используют сухой экстракт термопсиса (1:1), который помещают в подставку в количестве 0,1 г и растворяют в 170 мл воды. Полученный раствор процеживают в отпускной флакон, в который предварительно помещено 20 мл 5%-ного раствора натрия гидрокарбоната (1:20) и 10 мл 10%-ного раствора натрия бензоата (1:10). В смесь добавляют заранее смешанные 20 мл алтея сиропа и 1 мл нашатырно-анисовых капель.

Пример

Rp.: Decocti Salep 200 ml

Bismuthi subnitratis 10,0

Tinc. Opii simplicis gtt. 10 ml

M. D. S. Внутрь.

Небольшое количество (5—6 мл) приготовленного отвара (слизи) салапа растирают с висмута нитратом основным, который в виде тонкой суспензии смывают небольшими порциями из ступки во флакон для отпуска.

В последнюю очередь добавляют настойку опия. Укупоривают, оформляют к отпуску.

Пример

Антиастматическая микстура Траскова: по 32,0 листьев крапивы, травы хвоща полевого, листьев мяты перечной; по 12,5 травы горичвета, плодов аниса или фенхеля, сосновых игл (хвой) зеленых; 6,0 плодов шиповника; 100,0 калия йодида, натрия йодида; 100,0 глицерина; 0,003 серебра нитрата; 20,0 натрия гидрокарбонат; до 1000,0 воды дистиллированной.

Измельченное сырье перемешивают, загружают в стеклянную колбу и заливают 1 л воды дистиллированной. К колбе присоединяют обратный холодильник и помещают на подогретую до 70°C водяную баню на 2 ч. После этого настаивают на горячей водяной бане без подогрева в течение еще 1 ч. Полученную жидкость процеживают через ватный тампон или марлю. Оставшийся в колбе растительный материал промывают кипящей водой и процеживают через тот же фильтр. К настою при температуре не выше 40°C добавляют небольшими порциями натрия гидрокарбонат, затем серебра нитрат и последовательно калия йодид, натрия йодид и глицерин, периодически помешивая до полного растворения солей. Микстуру отстаивают при комнатной температуре в течение 2 суток, отфильтровывают от осадка и доливают дистиллированную воду до получения 1 л препарата. Микстура представляет собой жидкость темно-бурого цвета, солено-горького вкуса, с мятным запахом.

При длительном хранении может образовываться муть (или выпасть осадок), что не является показателем порчи микстуры и не препятствует ее применению (в этом случае ее нужно профильтровать).

При появлении плесени микстура к употреблению непригодна. Хранить ее нужно в прохладном месте. Срок годности составляет 3 месяца.

Несовместимость лекарственных веществ в настоях и отварах

Настои и отвары являются комбинированными дисперсными системами, так как они представляют собой сочетание истинных растворов с золями, иногда содержащими суспензированные и эмульгированные фазы. Поэтому при их приготовлении приходится учитывать совместимость добавляемых лекарственных веществ с веществами, извлеченными из растительного сырья. Ниже представлены наиболее часто встречающиеся случаи несовместимости действующих веществ в настоях и отварах.

1. *Rp.: Inf. rad. Valerianae* 10,0 — 200,0 ml

Calcii chloridi 10,0

Codeini 0,2

M. D. S. Внутрь.

В данной прописи под влиянием электролита (кальция хлорида) коагулируются практически все экстрактивные вещества корня валерианы, в том числе слизи и крахмал.

2. *Rp.: Inf. rad. Valerianae* 6,0 — 180,0 ml

Acidi ascorbinici

Themisali aa 5,0

M. D. S. Внутрь.

Водные растворы темисала в результате гидролиза имеют щелочную реакцию (рН до 11,0), которая обусловлена едким натром, образующимся при гидролизе темисала (это обеспечивает его устойчивость).

Аскорбиновая и валериановая кислоты ухудшают растворимость темисала.

В результате выделяется свободный теобромин и одновременно в осадок выпадает салициловая кислота.

3. Часто причиной образования осадка являются дубильные вещества, извлекаемые из растительного материала.

Rp.: Decocti foliorum Uvae ursi 10,0 — 200,0 ml

Hexamethylenitetramini 4,0

Coffeini-natrii benzoatis 1,5

Extr. Belladonnae 0,15

M. D. S. Внутрь.

При изготовлении микстуры по данной прописи образуется обильный бурый хлопьевидный осадок, состоящий из таннатов гексаметилентетрамина, кодеина и тропановых алкалоидов.

Rp.: Inf. herbae Adonidis vernalis 8,0 — 200,0 ml

Extr. Crataegi 25,0

T-rae Convallariae 6,0

Kalii bromidi 5,0 .

M. D. S. Внутрь.

В данном примере дубильные вещества, присутствующие в экстракте боярышника, взаимодействуют с сердечными гликозидами из настоя горицвета и настойки ландыша. В результате образуется аморфный ядовитый осадок.

4. Одной из причин порчи лекарств может быть изменение рН настоев и отваров.

Rp.: Inf. Radicibus Althaeae 200,0

Apomorphini 0,05

Morphini hydrochloridi 0,03

Elixiris pectoralis 5,0

M. D. S. Внутрь.

За счет содержания грудного эликсира микстура имеет щелочную реакцию, при которой хлористо-водородный апоморфин разлагается. При этом в осадок выпадает апоморфин-основание,

который достаточно быстро окисляется кислородом воздуха, а продукты его окисления окрашивают препарат в зеленый цвет.

Rp.: Decocti radicibus Polygalae 5,0 — 150,0 ml

Liq. Ammonii anisati 4,0

Sirupi Rubi idaei 30,0

M. D. S. Внутрь.

В данном примере из-за присутствия нашатырно-анисовых капель цвет малинового сиропа становится грязно-серым.

5. В некоторых случаях несовместимость лекарственных препаратов можно определить по изменению запаха.

Rp.: Chlorali hydrati

Barbitali-natrii aa 2,0

Inf. rad. Althaeae

Aq. Menthae aa 60,0

M. D. S. Внутрь.

Вследствие щелочной среды, обусловленной барбитал-натрием, происходит разложение хлоралгидрата с образованием хлороформа, который имеет ясно выраженный запах.

6. Признаками порчи водных извлечений могут также быть:

- 1) изменение цвета;
- 2) муть;
- 3) образование пленки, появление осадка;
- 4) необычный (чаще кислый) запах.

Порча, вызванная микроорганизмами, сопровождается глубокими физико-химическими изменениями, приводящими к распаду действующих веществ.

Хранение настоев и отваров

Водные вытяжки, особенно в летнее время, легко подвергаются микробиологической порче, поэтому их следует хранить в соответствии с физико-химическими свойствами веществ, входящих в их состав, при температуре не выше 25°C или в холодильнике (3—5°C).

Отпуск настоев и отваров

Настои и отвары, а также содержащие их сложные лекарства отпускают только свежеприготовленными в простерилизованных флаконах из бесцветного или оранжевого стекла, укупоренных полиэтиленовыми пробками или навинчивающимися пластмассовыми крышками. При отпуске на флаконах должны быть этикетки «Сохранять в прохладном месте» и «Перед употреблением

взбалтывать». Необходимо предупреждать лиц, получающих лекарства из аптеки, об обязательности соблюдения условий их хранения и о значении указанных выше признаков непригодности.

Сборы

Сборы представляют собой смеси нескольких видов измельченного в крупный порошок, реже цельного растительного лекарственного сырья, иногда с примесью солей, эфирных масел и других веществ.

По дисперсологической классификации сборы относятся к свободным всесторонне дисперсным системам, в которых дисперсионной средой является воздух, и, в отличие от порошков, представляют собой конгломераты крупных частиц (грубодисперсные системы).

Сборы являются одной из древнейших, если не самой древней лекарственной формой. Упоминание о них встречается в первых папирусах. В то время эта лекарственная форма была широко распространена и применялась как питье, использовалась для курения, сжигалась с целью получения благовонных дымов и т. д. В основном сборы были полуфабрикатами для лекарства, изготовляемого больным на дому. В современной экстенпоральной рецептуре аптек сборы составляют менее 1%. В настоящее время сборы применяют для приготовления настоев и отваров, полосканий, припарок, а также для ванн и курения. Недостатком большинства сборов является необходимость их самостоятельного приготовления больным на дому, что может быть причиной неправильной дозировки. По этой же причине в состав сборов никогда не входят ядовитые растения.

Технология приготовления сборов

В прежнее время изготовлением сборов занимались аптеки, в настоящее время их выпускают фармацевтические предприятия. При заводском производстве сборов улучшается качество резки и достигается однородность смешения.

С целью более полного извлечения действующих веществ сырье, входящее в состав сборов, измельчают по отдельности без остатка. Листья, травы и кору режут с помощью ножниц или ножей, корне- и траворезок (кожистые листья сначала режут, а затем превращают в ступке в крупный порошок). Корни и корневища,

в зависимости от формы, величины и твердости, режут или дробят (толкут) в ступках. Кроме того, для их измельчения могут быть использованы также специальные мельницы. Плоды и семена пропускают через вальцы, бегуны или дисковые мельницы. При аптечной заготовке их можно измельчать (раздавливать и растирать) в большой фарфоровой или металлической ступке. Цветки и мелкие соцветия используют в неизмельченном, цельном виде, так как цветочная оболочка не препятствует извлечению действующих веществ (за исключением цветков липы, состоящих из плотной растительной ткани, их измельчают до размера 0,5—20 мм). Некоторые семена и ягоды также применяют целиком. Для облегчения измельчения растительное сырье предварительно высушивают до влажности не более 5—7%, что значительно увеличивает его хрупкость. Степень измельчения лекарственного сырья зависит от назначения сбора и должна соответствовать требованиям ГФ. Например, части растений, входящие в состав чаев или сборов для приготовления настоев или отваров, применяющихся внутрь, измельчают в соответствии с особенностями растительного сырья. Так, листья, цветки и траву измельчают до частиц размером не более 5 мм, стебли, кору, корневища и корни — не более 3 мм, плоды и семена — не более 0,5 мм. Растения, входящие в состав сборов для ванн и смягчительных сборов для припарок, должны быть измельчены до размера не более 2 мм. Нужная степень измельчения сырья достигается применением специальных сит. При всех степенях измельчения пыль отсеивают сквозь сито с отверстиями размером 0,2 мм. При измельчении лекарственных растительных материалов необходимо измельчать взятое количество сырья без остатка, так как различные ткани растения (даже одного и того же его органа) содержат различное количество действующих веществ и обладают различными механическими свойствами. В случае неправильного измельчения может быть получен материал с несоответствующим содержанием действующих веществ. В связи с тем что кусочки различных растительных материалов имеют различные форму, массу и размер и обладают ясно выраженной склонностью к расслаиванию, очень сложно бывает осуществить равномерное смешивание сбора. Для облегчения этого процесса необходимо придерживаться следующих правил. Перемешивание сборов, приготовленных в малых количествах, осуществляется от руки на листе бумаги. Значительное количество измельченного растительного сырья смешивают в больших эмалированных чашках (ступках) с помощью целлулоидной пластинки

или лопатки. Как и при изготовлении порошков, в процессе перемешивания сборов сначала отвешивают материалы, входящие в состав препарата в наименьшем количестве.

Их рассыпают по возможности ровным слоем на бумаге или насыпают в чашку, а затем посыпают оставшимися частями сбора и перемешивают путем пересыпания.

Не следует использовать метод растирания, так как в этом случае получаются очень мелкий порошок и большое количество пыли.

Если в состав сборов входят эфирные масла, то их растворяют в спирте (в соотношении 1:10) и полученным раствором опрыскивают перемешанное сырье.

Соли растворяют в минимальном количестве воды и вводят в сбор также опрыскиванием. После этого увлажненный сбор подсушивают при температуре не выше 60°C. После испарения растворителя введенные вещества в виде мелких кристалликов довольно прочно удерживаются на растительном сырье — в складках листьев и цветков, между волосками, которыми часто покрыта поверхность листьев, цветков и стеблей, в трещинах кусочков корней. Если соли плохо растворимы в воде и спирте, их смешивают с увлажненной водой или 70%-ным спиртом ингредиентами сбора, богатыми клейкими веществами (корнями алтея или солодки). Потом смесь подсушивают.

Гигроскопическое или портящееся от увлажнения растительное сырье прибавляют в сбор после обработки других компонентов раствором соли и высушивания. Если в виде сбора назначены сильнодействующие или ядовитые вещества, то применяют форму дозированных сборов.

Каждую дозу такого сбора готовят по отдельности и упаковывают в отдельный пакет.

Готовые сборы не следует подвергать сотрясениям, ведущим к постепенному разделению смеси на составные части, отличающиеся по удельной массе и измельченности.

В настоящее время только одна пропись сбора является официальной — сбор противоастматический.

Rp.: Folii Hyoscyami 10,0

Folii Belladonnae 20,0

Folii Stramomii 60,0

Natrii nitratiss 10,0

M. f. species antiasthmaticae

D. S. 1 2 ч. л. сжигать и вдыхать дым.

Для приготовления данного сбора крупноизмельченные листья (размер частиц 5 мм) смешивают. К полученной смеси прибавляют раствор, содержащий 10 г натрия нитрата в 20 мл воды, тщательно размешивают до однородного увлажнения всей массы и сушат в сушильном шкафу при частом перемешивании с режимом температуры не выше 60°C. Содержание влаги в сборе не должно превышать 12%, золы должно быть не более 25%, содержание алкалоидов должно быть в пределах 0,2—0,25%. В случае более высокого содержания алкалоидов к препарату добавляют необходимое количество измельченных листьев крапивы (сито с отверстиями диаметром 3 мм), смоченных раствором натрия нитрата из расчета 1 часть натрия нитрата на 9 частей крапивы. Если в состав сбора входит сильнодействующее вещество, прописывают дозированный сбор.

Пример

Rp.: Herbae Adonidis vernalis 2,0

Rhizomatis cum radicibus Valerianae 1,5

M. f. species

D. t. d. № 10

S. 1 пакет заваривать стаканом кипятка. По 1 ст. л. 3 раза в день.

Траву горицвета в количестве 12 г, корневище с корнями валерианы в количестве 9 г крупно измельчают (траву до размера частиц не более 5 мм, корневище с корнями — не более 3 мм), отсеивают от пыли.

Затем 10 раз отдельно смешивают по 2 г травы горицвета и 1,5 г корневищ с корнями валерианы. Каждую дозу упаковывают в отдельный пакет; 10 пакетов отпускают в бумажном мешочке или картонной коробке.

Хранение сборов

Хранят сборы в сухом, прохладном, защищенном от света месте.

Отпуск сборов

Сборы отпускают в картонных коробках, выложенных изнутри пергаментом, или в двойных бумажных пакетах по 50, 100, 150 и 200 г. Сборы, содержащие летучие составные части, отпускают в пергаментной бумаге или целлофане.

На этикетке указывают состав сбора (табл. 15), способы приготовления и применения. Выпускают также прессованные сборы.

**Весовые соотношения ингредиентов
в некоторых сборах (в частях)**

Наименование и состав сбора	Сбор № 1	Сбор № 2	Сбор № 3	Сбор № 4
Для возбуждения аппетита				
Трава полыни горькой	4		—	
Трава (или) цветки тысячелистника	1		—	
Ветрогонный				
Листья мяты перечной	1		—	
Плоды фенхеля	1		—	—
Корневище с корнями валерианы	1	—	—	
Витаминный				
Плоды шиповника	1	1	—	
Ягоды черной смородины	1		—	
Ягоды рябины	—	1	—	
Грудной				
Корни алтея	2	—	—	—
Листьев мать-и-мачехи	2	4	—	—
Трава душицы	1	—	—	—
Листья подорожника	—	3	—	—
Корни солодки	—	3	—	—
Для полоскания горла				
Кора дуба	2	—	—	—
Цветки липы	1	2	—	—
Цветки ромашки	—	3	—	—
Желудочный				
1) вяжущий				
Плоды черемухи	3		—	—
Ягоды черники	2	—	—	—
Шишки ольховые	—	2	—	—
Корневище змеевика		1	—	4
Корневище лапчатки	—	—	—	1
2) регулирующий деятельность кишечника				
Кора крушины	—		3	—
Листья мяты перечной	—		2	
Листья крапивы	—		3	—
Корневище аира	—		1	—
Корневище с корнями валерианы	—	—	1	
Желчегонный				
Цветки бессмертника песчаного	4	4		

Наименование и состав сбора	Сбор № 1	Сбор № 2	Сбор № 3	Сбор № 4
Листья трилистника водяного	3			
Листья мяты перечной	2	2		
Плоды кориандра	2	2		
Трава или цветки тысячелистника	—	4	—	
Для приготовления микстуры по прописи М.Н. Здренко				
Корневище аира	2			
Корни алтея	2	—		
Корни барбариса	2			
Корневище с корнями валерианы	2	—	—	—
Корневище с корнями девясила	2			
Плоды жостера	5	—		—
Корневище касатика (ириса) желтого	2	—		—
Корневище кубышки желтой	2		—	
Корневище с корнями лабазника шестилепестного	2	—	—	—
Плоды можжевельника	2			—
Корни окопника жесткого	2	—	—	
Корни шавеля конского	2	—	—	
Калия нитрат	45	450	—	—
Кислота салициловая	0,9	9	—	—
Трава аврана	—	3	—	
Листья белокопытника (подбела) гибридного	—	7		
Цветки бессмертника песчаного	—	7		
Трава василистника малого	—	7	—	—
Трава горицвета	—	7	—	—
Трава горца птичьего (спорыша)	—	7	—	—
Трава живучки Лаксмана	—	7	—	—
Трава зопника колючего	—	7	—	—
Листья крапивы	—	7	—	—
Трава лапчатки серебристой	—	7	—	—
Соцветия ландыша	—	7	—	—
Листья мяты перечной	—	7		—
Цветки пижмы	—	7	—	
Трава полыни обыкновенной (чернобыльника)	—	7	—	—
Трава пустырника		7		
Цветки ромашки	—	7		
Трава сухоцвета однолетнего		7	—	
Цветки тысячелистника		7	—	
Трава хвоща		7		
Трава череды		7		

Наименование и состав сбора	Сбор № 1	Сбор № 2	Сбор № 3	Сбор № 4
Листья шалфея	—	7		
Трава шалфея эфиопского	—	7	—	
Мочегонный				
Листья толокнянки	3	4		
Цветки василька	1			—
Плоды можжевельника		4		—
Корень солодки	1	2		
Потогонный				
Плоды малины	1	2	—	
Цветки липы	1			
Листья мать-и-мачехи	—	2	—	—
Трава душицы	—	1	—	
Противоастматический				
Листья белены	1	—	—	—
Листья красавки	2	—	—	—
Листья дурмана	6	—		
Натрия нитрат	1	—	—	—
Противогеморроидальный				
Листья сенны	1	—	—	—
Трава тысячелистника	1	—	—	—
Кора крушины	1	—	—	—
Плоды кориандра	1	—	—	—
Корень солодки	1		—	—
Слабительный				
Кора крушины	3	2	—	—
Трава тысячелистника	1	—	—	—
Листья крапивы	2	—	—	—
Листья сенны	—	3	—	—
Плоды жостера	—	2	—	—
Плоды аниса	—	1	—	—
Корень солодки	—	1	—	—
Успокоительный				
Листья мяты перечной	2	—	—	—
Листья трилистника водяного	2	—	—	—
Корневище с корнями валерианы	1	—	—	—
Шишки хмеля	1	—	—	—

Ароматные (флорентийские) воды

Ароматные (душистые) воды — это прозрачные слабоопалесцирующие жидкости, содержащие в растворенном или эмульгированном состоянии очень небольшое количество эфирных масел (от 0,00025 до 0,25%) и обладающие присущими им вкусом и арома-

том. Такие воды оказывают слабое дезинфицирующее действие, хорошо очищают и тонизируют кожу. Эти воды включены в рецептуру шампуней, лосьонов, бальзамов для волос, гелей после бритья. В косметике традиционно используются розовая, апельсиновая (флердоранжевая) и лавандовая ароматные воды, реже хвойная и мятная. Ароматные воды используются и в медицине (в основном для коррекции вкуса и запаха лекарств). Ароматные воды можно использовать для приготовления безалкогольных напитков.

Технология изготовления

Ароматные воды изготавливают и хранят в соответствии с требованиями действующей нормативной документации. Ароматные воды дозируют по объему. При растворении твердых лекарственных веществ объем воды ароматной, выписанный в рецепте, не уменьшают на величину изменения объема. В случае точного указания объема воды ароматной в прописи рецепта, изменение объема при растворении твердых лекарственных веществ учитывают при контроле качества изготовленной лекарственной формы. При расчете общего объема используют значения КУО лекарственных веществ. При приготовлении микстур, в которых основной дисперсионной средой является вода ароматная, концентрированные растворы лекарственных веществ не используют.

Пример

Rp.: Glucosi 10,0

Kalii iodidi 4,0

Adonisidi

Tincturae Menthae ana 5 ml

Sirupi simplicis

Tincturae Valerianae ana 10 ml

Aquae Menthae 200 ml.

В прописи рецепта указан точный объем воды мятной и не указан общий объем микстуры, который учитывают при контроле.

В этом случае общий объем (238,6 мл) определяют суммированием объемов всех жидких компонентов, выписанных в прописи (230 мл), и прироста объема (8,6 мл) при растворении 11,11 г глюкозы с учетом содержания кристаллизационной воды ($11,11 \times 0,69$) и 4 г калия иодида ($4 \times 0,23$). В подставку отмеривают

200 мл воды мятной, растворяют при перемешивании 11,11 г глюкозы и 4 г калия йодида. Раствор фильтруют во флакон для отпуска.

Добавляют при перемешивании 10 мл сиропа сахарного, 5 мл адонизида (сильнодействующего средства с содержанием спирта 18—20%), 10 мл настойки валерианы (концентрация спирта 70%), 5 мл настойки мяты (концентрация спирта 90%).

Пример

Rp.: Glucosi 10,0

Kalii iodidi 4,0

Adonisidi

Tincturae Menthae aa 5 ml

Sirupi simplicis

Tincturae Valerianae ana 10 ml

Aquae Menthae ad 200 ml.

Точный объем воды мятной в прописи рецепта отсутствует, а общий объем микстуры указан.

В этом случае объем воды ароматной определяют, вычитая из общего объема (200 мл) объемы всех жидких компонентов (30 мл) и прирост объема при растворении глюкозы и калия йодида. Объем воды мятной для изготовления микстуры составит 161,4 мл ($200 - 5 - 5 - 10 - 10 - 8,6$).

Если ароматная вода служит растворителем, то ее количество не уменьшают (КУО не используют) и лекарство готовят без применения концентрированных растворов.

Пример

Rp.: Natii hydrocarbonatis

Natii benzoatis aa 0,5

diguor ammonii anisatus 4 ml

Sirupus sacchari 10 ml

Aguae mentae ad 100 ml

Объем микстуры 100 мл. В подставку отмеривают 86 мл ($100 - 10 - 4$) мятной воды, в которой растворяют 0,5 г натрия гидрокарбоната и 0,5 г натрия бензоата, процеживают во флакон для отпуска.

К 10 мл сиропа сахарного добавляют 4 мл капель нашатырно-анисовых, перемешивают и переносят во флакон для отпуска (если сахарный сироп в прописи отсутствует, то нашатырно-анисовые капли смешивают с равным количеством микстуры).

Приготовление лекарственных препаратов из растительного сырья в домашних условиях

Из растений, купленных в аптеке или самостоятельно собранных, можно приготовить не любые лекарственные формы, а только те, для производства которых не требуются специального оборудования и технологии. Среди таких препаратов можно назвать водные отвары и настои, настойки на спирту и водке, некоторые виды экстрактов, соки.

Подготовка сырья

Чтобы приготовить лечебные препараты дома, растение нужно вначале измельчить, так как чем меньше частицы, тем лучше и быстрее извлекаются лечебные вещества. Оптимальные размеры частиц для травы, листьев и цветков должен быть не больше 5 мм, для корней, стеблей и коры — 3 мм, для семян — 0,5 мм. Траву, листья и кору надо измельчить ножницами, корни и корневища надо нарезать ножом или раздробить в ступке, семена и плоды можно оставить целыми.

Для того чтобы приготовить лекарственные препараты (чай, сборы) из разных растений, каждое растение измельчается отдельно, затем его отвешивают или отмеряют по объему или по весу, как указано в рецепте, а потом все окончательно смешивают на листе чистой бумаги или в стеклянной банке до получения равномерной смеси.

Наиболее часто употребляемые в домашних условиях соотношения весовых и объемных единиц. В чайной ложке содержится около 5 г высушенного и измельченного растительного сырья. В десертной ложке — 10 г. В столовой ложке — 15 г. В столовой ложке с верхом — 20 г. В тонком стакане помещается около 200 мл воды.

При изготовлении лечебных препаратов горячим способом надо использовать только эмалированную, стеклянную, фарфоровую или керамическую посуду. Ее надо плотно закрывать крышкой.

Нельзя приготавливать препараты в алюминиевой или иной металлической посуде, так как происходит реакция с металлом. Чтобы процедить приготовленные препараты, можно воспользоваться марлей, сложенной в несколько слоев, или обернутой в марлю ватой.

Приготовление настоев в домашних условиях

Настои представляют собой водные извлечения из таких частей растений, где сравнительно легко можно выделить действующие начала (как то цветки, трава, листья, плоды). Чтобы приготовить настой горячим способом, предварительно заготовленное растительное сырье нужно засыпать в посуду и залить горячей кипяченой водой. Обычный рецепт приготовления настоя заключается в том, что берется 1 часть сырья на 10 частей воды, более точная дозировка указывается в рецепте. В некоторых случаях настои растений для внутреннего употребления готовят со сниженной концентрацией, и для них пропорции растений и воды составляет 1:20 или 1:30 и т. д. Настои, предназначенные для наружного применения, готовят более концентрированными. Предварительно подготовленную массу следует тщательно перемешать, посуду закрыть крышкой и нагреть на паровой бане в течение 15 мин. При приготовлении дома для водяной бани применяют таз среднего размера, поставленный на огонь или кастрюлю с кипящей водой. Когда сосуд с настоем нагреется, его надо снять с огня и охладить при комнатной температуре в течение часа. Потом надо процедить настой, отжать марлю и добавить кипяченной воды до нужного объема, заменяя выкипевшую воду. Если делать настой из расчета 1:10, из 20 г травы может получить 200 мл готового настоя. Когда в результате процеживания получается всего 180 мл настоя, надо добавить еще 20 мл воды.

Очень удобно готовить настой горячим способом, используя термос. Обычно для приготовления суточной дозы настоя 2 ст. л. растений надо вечером залить 400 мл крутого кипятка и оставить на ночь.

К утру настой готов. В течение дня надо выпить теплый настой в 3—4 приема за 30 мин до еды. В некоторых случаях можно обойтись без водяной бани. В таком случае измельченное растительное сырье надо залить кипятком, поставить на плиту, не доводя настой до кипения. Через 15 мин его надо снять, охладить и процедить, т. е., надо заваривать, как обычный чай.

Можно сделать проще: взять 1 ч. л. с верхом сырья, залить ее стаканом кипятка, накрыть крышкой и дать постоять 20 мин, потом процедить.

Можно приготовить настои холодным способом.

Предварительно измельченное растительное сырье надо залить нужным объемом кипяченой воды комнатной температуры,

закрыть крышкой и настаивать от 4 до 12 ч, затем процедить. Стандартное назначение настоев ложками (взрослым — столовыми, детям — чайными) или по 1/2 — 1 стакану (взрослым).

Приготовление отваров в домашних условиях

Отвары являются водными извлечениями из тех частей растений, из которых с трудом выделяются действующие начала и которые имеют более грубую структуру (как то кора, корни, древесина, клубни, грубые листья). Такие части растений обычно подвергаются продолжительной термической обработке. Предварительно заготовленное растительное сырье нужно залить холодной водой (как правило, в соотношении 1:10 для внутреннего и 1:5 для наружного применения), потом тщательно перемешать и прокипятить на слабом огне или на водяной бане в течение 20—30 мин. Отвары надо охлаждать при комнатной температуре в течение 10—15 мин, потом надо их процедить, отжать марлю и добавить кипяченую воду до нужного объема.

Если вы приготавливаете отвары растений (листья толокнянки, коры дуба и др.), которые содержат дубильные вещества, их нужно процедить сразу после снятия с огня. При другом варианте приготовления отваров требуемое количество растительной смеси нужно насыпать в посуду, залить необходимым объемом сырой воды, перемешать, накрыть крышкой и оставить на ночь при комнатной температуре.

На следующее утро смесь надо поставить на огонь и прокипятить под крышкой в течение 5—7 мин, потом оставить накрытой на 30 мин, затем отвар процедить, отжать марлю и довести кипяченой водой до нужного объема. Способ применения отваров такой же, как у настоев.

Такие препараты, как настои и отвары, являются скоропортящимися, особенно в летнее время или в теплом помещении, поэтому готовить их надо непосредственно перед использованием. Если это невозможно, то надо поставить их в холодильник, в погреб или другое прохладное, защищенное от света место, но не более чем на 1 сутки.

Приготовление настоек в домашних условиях

Настойки являются жидкими лекарственными формами, где в качестве извлекателя применяют 40—70%-ный спирт. В домашних условиях для этого допускается использование водки. Предварительно подготовленное растительное сырье надо высыпать

в сосуд (обычно в стеклянную бутылку, банку и т. п.) и залить спиртом нужной крепости, закупорить и выдерживать при комнатной температуре примерно в течение недели.

Например, из 10 г растения должно получиться 50 мл настойки. По прошествии 7 дней настойку надо слить, хорошо отжать остаток растений и процедить. После процеживания настойка, вне зависимости от цвета на просвет должна быть прозрачной. Настойки на спирте допустимо хранить в течение нескольких лет. Лучше всего для этого подходят темные, плотно закупоренные стеклянные бутылки. Надо применять настойки в малых количествах и дозировать каплями (по 10—30 капель 2—3 раза в день).

Получение экстрактов в домашних условиях

Способ получения экстрактов заключается в выпаривании в закрытой посуде настоев или отваров лучше всего до половины изначального объема, при этом они становятся более концентрированными. Срок хранения экстрактов более длительный, чем у настоев или отваров. Приготавливать экстракты можно и из настоев, производя выпаривание спиртовой части. Экстракты дозируются каплями.

Приготовление соков в домашних условиях

Соки являются наиболее рациональными препаратами при использовании в лечении лекарственных растений. Для лечения нужно использовать свежие соки, которые не подвергались обработке при высоких температурах, так как в этом случае уменьшаются лечебные свойства большинства соков. Это является недостатком, так как сырые соки имеют малый срок хранения и их надо пить непосредственно после приготовления, что не всегда возможно.

Вследствие этого можно использовать соки, обработанные кипячением или пастеризацией, при этом предпочтение отдается консервированию методом пастеризации.

От состояния сырья значительно зависят качественные характеристики сока.

Плоды и ягоды должны быть полностью созревшими, из недозревших или перезревших плодов соки получаются неполноценными.

Чтобы сохранить биологически активные вещества (например, витамины), плоды или ягоды нужно обработать в течение 2 ч после сбора.

После сбора плоды надо промыть водой. Для сохранения целебных свойств некоторые плоды желательно не мыть (например, малину). Потом сырье надо измельчить. Плоды ягод необходимо протереть через сито, груши и яблоки надо натереть на терке, траву и листья нарезать ножницами, для клубней и корней воспользоваться ножом. Чтобы отжать сок, можно использовать пресс или соковыжималку, при их отсутствии подойдет и мясорубка. В случае изготовления соков горячим способом используется соковарка. Для сохранения сырых соков допускается смешивание их с водкой или спиртом. При этом способе срок годности соков удлинится в 3—4 раза. Пастеризацию лучше всего производить в бутылках, подвергшихся стерилизации, которые впоследствии заполняются соком, оставляя 2 см до верха. Бутылки надо прикрыть прокипяченными пробками и поместить в большую кастрюлю с водой, при этом уровень воды должен быть одинаковым с уровнем сока в сосудах. Потом кастрюлю надо нагреть до 85°C и сохранять ее в течение 15 мин для полулитровых и 20 мин для литровых сосудов. Затем бутылки надо вынуть и сразу укупорить. Для хранения положить (именно положить, а не поставить) на полку. Употреблять соки следует по 1/2—1 стакану, иногда по показаниям дозу можно увеличить. Нельзя злоупотреблять большими дозами соков (больше литра в течение длительного периода), чтобы не было осложнений.

Лечебный чай

Цветочно-травяные и плодово-ягодные чаи всегда остаются традиционно популярными. Для их приготовления используют широко известные и распространенные растения — землянику, смородину, ежевику, шиповник, душицу, мяту, малину и др.

В зависимости от назначения чаи можно разделить на лечебные, повседневно-бытовые, профилактические. Такие чаи, как повседневно-бытовые, приготавливают из пищевых и лечебных растений, которые содержат большое количество витаминов, микроэлементов и биологически активных веществ. Такие чаи отличаются приятным вкусом и запахом, имеют свойства хорошо утолять жажду, улучшать пищеварение, нормализовывать обменные процессы. Повседневно-бытовые чаи можно подразделить на поливитаминные, тонизирующие и успокаивающие. Лечебные чаи отличаются большим содержанием витаминов (это чаи, включающие в себя смородину, рябину, шиповник, облепиху, землянику). Такие чаи стимулируют обмен веществ, кроветворение, повышают защитные силы организма. При приготовлении тонизирующих

чаев используют растения, которые содержат биологически активные вещества. Они стимулируют центральную нервную систему, оказывают лечебное действие на печень, эндокринные железы, могут регулировать давление, влиять на уровень сахара в крови, придавать бодрость, увеличивать умственную и физическую работоспособность. Наиболее часто применяемые растения — иван-чай, бадан, маралий корень, чабрец, душица, родиола розовая, брусника и др. Успокаивающие чаи приготавливаются из растений, которые могут снимать напряжение, раздражительность, улучшают сон. При этом используются трава и плоды тимьяна ползучего (чабреца), душицы, боярышника кроваво-красного, мяты и др. Приготовление профилактических чаев отличается направленностью воздействия. К примеру, чай может быть противосклеротическим, противоспазматическим, успокоительным, регулирующим углеводный обмен, противовоспалительным и противомикробным. В состав чая входят растения, которые оказывают целенаправленное действие на отдельные органы и системы. Например, при сахарном диабете в сбор для профилактического чая включаются черника, фасоль, крапива, тысячелистник; при склеротических изменениях включаются земляника лесная, хвощ полевой, рута душистая, малина и т. д. Чай лечебный обладает более четко выраженным лечебным свойством. Эти чаи отличаются более сложным составом и определенной направленностью действия. Они характеризуются противомикробными, желчегонными, отхаркивающими, мягчительными, кровоостанавливающими, противовоспалительными, ранозаживляющими свойствами. Отличие от настоев и отваров, которые применяются с лечебной целью, заключается в том, что чаи обладают меньшей концентрацией лечебных веществ и обычно не содержат сильнодействующих и ядовитых растений. Если вы хотите приготовить повседневный чай, нужно взять 1 ст. л. смеси растительного сырья и залить 1 л воды, прокипятить в течение 5 мин, настоять 30 мин и пить по 1—2 стакана в день, добавляя по вкусу сахар или мед. Для приготовления чая лучше всего подходит фарфоровая или эмалированная посуда.

Примерные прописи различных видов чая.

Поливитаминовый чай

Требуется:

- 1) шиповник (плоды) — 1 ст. л.;
- 2) черной смородины (листья) — 1 ст. л.;

- 3) ежевики (ягоды) 1 ст. л.;
 - 4) облепихи (плоды) 1 ст. л.;
 - 5) рябины (плоды) — 1 ст. л.;
 - 6) душицы, мяты, земляники лесной (листья) — по 1 ст. л.
- Все перечисленные ниже чаи готовятся по одной технологии.

Успокаивающий чай

Требуется:

- 1) тимьян ползучий (чабрец) (трава) — 4 части;
- 2) душица обыкновенная (трава) — 3 части;
- 3) ежевика сизая (листья) 2 части;
- 4) донник лекарственный (трава) — 2 части;
- 5) мята перечная или полевая (листья) — 4 части;
- 6) шиповник коричный (плоды) — 2 части;
- 7) ромашка аптечная (цветки) — 2 части.

Тонизирующий чай

Требуется:

- 1) смородина черная (листья) — 1 часть;
- 2) черника обыкновенная (листья) — 1 часть;
- 3) кипрей узколистный (иван-чай) (листья) — 1 часть;
- 4) родиола розовая (золотой корень) (корневище) — 1 часть;
- 5) левзея сафлоровидная (маралий корень) (корневище) — 1 часть.

Противосклеротический чай

Требуется:

- 1) земляника лесная (листья) — 2 части;
- 2) хвощ полевой (трава) — 3 части;
- 3) роза белая (лепестки) — 3 части;
- 4) пустырник пятилопастной (трава) — 3 части;
- 5) сушеница лесная (трава) — 3 части;
- 6) зверобой продырявленный (трава) — 2 части.

Чай при сахарном диабете

Требуется:

- 1) черника обыкновенная (листья) — 4 части;
- 2) фасоль посевная (створки стручков) — 3 части;
- 3) земляника лесная (листья) — 4 части;
- 4) шиповник коричный (плоды) — 2 части;
- 5) мята перечная или полевая (листья) — 4 части.

МЯГКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Мягкими лекарственными формами называются мази, пластыри, горчичники, суппозитории, медицинские карандаши, пилюли, желатиновые капсулы. Все они имеют мягкую консистенцию, однако относятся к разным дисперсным системам. Например, мази, пластырные массы, горчичная паста, суппозитории, медицинские карандаши (за исключением ляписных) являются системами с упруговязкопластичной средой. Пилюли же изготавливаются из пластической массы и подсыхают только при хранении, приобретая твердую консистенцию. Эти лекарственные формы относятся к числу древнейших. Указания на их использование с лечебной целью встречаются уже в папирусе Эберса. Они также широко использовались отцом медицины Гиппократом, Авиценной, Галеном. В настоящее время удельный вес мягких лекарственных форм в рецептуре аптек составляет около 10—15%, так как большинство готовых препаратов этой группы изготавливается фармацевтической промышленностью (в основном пластыри, горчичники, медицинские карандаши, капсулы и капсулированные лекарства).

Мази

Мази (*unguenta*) представляют собой мягкую лекарственную форму, которая предназначена для наружного применения (для нанесения на кожу, раны и слизистые оболочки) и состоит из основы и равномерно распределенных в ней лекарственных веществ. Кроме того, в мази могут быть введены консерванты, поверхностно-активные вещества (ПАВ), стабилизаторы и другие вспомогательные ингредиенты, разрешенные к медицинскому применению. Мази являются одними из древнейших лекарственных препаратов, значение которых сохранилось и в современной

медицине. В рецептуре аптек они занимают первое место среди всех мягких лекарственных форм и составляют около 10%. Являясь высоковязкими, мази образуют на поверхности кожи или слизистой оболочке сплошную, ровную, устойчивую пленку. При комнатной температуре мази, как правило, сохраняют свою форму, а при повышении температуры окружающей среды превращаются в густые жидкости. По дисперсологической классификации мази относятся к свободным всесторонне дисперсным бесформенным системам с упруговязкопластичной дисперсионной средой.

К мазям предъявляют следующие требования:

- 1) мази должны иметь мягкую консистенцию для удобства их нанесения и образования на обрабатываемой поверхности ровной сплошной пленки;
- 2) лекарственные вещества в мазях должны быть максимально измельчены и равномерно распределены по всей массе для достижения необходимого терапевтического эффекта и точности дозирования лекарственного вещества;
- 3) мази не должны содержать грубых включений;
- 4) при хранении и применении состав мазей изменяться не должен.

Классификация мазей

Существует несколько классификаций этих лекарственных форм. В зависимости от медицинского назначения различают мази местного и общего действия. Мази местного действия не всасываются кожей и слизистыми оболочками; они служат главным образом для сохранения их нормальных функций или для лечения заболеваний (повреждений) поверхностных слоев кожи. Обычно в состав таких мазей входят лекарственные вещества, оказывающие дезинфицирующее, вяжущее, адсорбирующее и прижигающее действие. Среди мазей *местного действия* различают покровные, защитные и косметические.

Покровные мази предназначены для предупреждения высыхания, загрязнения кожи и смягчения эпидермиса. В случае повреждения кожных покровов они препятствуют проникновению в рану микробов и предохраняют кожу от воздействия других неблагоприятных внешних факторов.

Защитные мази применяются в качестве профилактических средств на производстве для защиты кожи от воздействия вредных факторов — пыли, растворов кислот, щелочей и других веществ.

Косметические мази предназначены для смягчения, очищения и охлаждения кожи, а также для оказания антисептического действия, а в некоторых случаях для устранения косметических недостатков.

Мази общего действия всасываются кожей и классифицируются на проникающие и резорбтивные. Первые проникают в глубокие слои кожи через протоки потовых и сальных желез; как правило, в состав их входят антибактериальные вещества.

Мази резорбтивного действия содержат лекарственные вещества, которые проникают более глубоко — в кровяное русло и оказывают общее действие на весь организм. Чаще всего в эти мази прописывают гормоны, витамины, алкалоиды и соли ртути.

По месту нанесения различают мази дерматологические, глазные, для носа, вагинальные, уретральные, ректальные, стоматологические. Каждая из них имеет свои особенности приготовления.

По консистенции выделяют жидкие мази (линименты), гели, мягкие мази (кремы), собственно мази, пасты и сухие мази, представляющие собой полуфабрикаты, которые предназначены для разведения водой или жирами. Гели — это мази вязкой консистенции, способные сохранять форму и обладающие упругостью и пластичностью. По типу дисперсных систем различают гидрофильные и гидрофобные гели. Кремы (мягкие мази) — мази мягкой консистенции, представляющие собой эмульсии типа «масло — вода» или «вода — масло». Плотные мази (пасты) содержат более 20—25% сухих лекарственных веществ. В зависимости от консистенции мази втираются, намазываются или накладываются на кожу.

В зависимости от **степени дисперсности** лекарственного вещества и характера его распределения в основе, все мази принято делить на гомогенные, суспензионные, эмульсионные и комбинированные. В *гомогенных мазях* лекарственное вещество распределено в основе до молекулярной или мицеллярной степени дисперсности (по типу раствора). Характерным для них является отсутствие межфазной поверхности раздела между лекарственными веществами и основой. Однако гомогенные мази не всегда являются однофазными, так как сами мазевые основы часто бывают струк-

турированными. По способу получения различают следующие виды гомогенных мазей: мази-сплавы; мази-растворы; мази экстракционные.

Суспензионные мази содержат твердые порошкообразные лекарственные вещества, измельченные до микроскопических размеров, нерастворимые в основе и распределенные в ней по типу суспензии.

Эмульсионные мази имеют в своем составе жидкий компонент, нерастворимый в основе и распределенный в ней по типу эмульсии.

Комбинированные мази сочетают в себе комбинацию предыдущих (например, суспензионные и эмульсионные системы). Мази состоят из лекарственных (действующих) веществ (твердых или жидких) и основы.

Лекарственные вещества мазей. В настоящее время в состав мазей входят лекарственные препараты, относящиеся практически ко всем фармакологическим группам. Широкое применение получили антисептические средства, сульфаниламидные препараты, гормоны и их аналоги, антибиотики, витамины, анестетики, средства для лечения грибковых заболеваний.

Мазевые основы

Мазевые основы обеспечивают необходимый объем мази, концентрацию лекарственных веществ, нужные физические свойства (консистенцию, плавкость, мягкость, намазываемость и др.). К ним предъявляется ряд требований: соответствие цели назначения мази; обеспечение нужной консистенции и концентрации лекарственных веществ; химическая стойкость; нейтральность реакции; фармакологическая индифферентность, отсутствие алергизирующего действия; определенные структурно-механические (реологические) характеристики; возможность хорошо воспринимать и отдавать лекарственные вещества; легкая наносимость и смываемость с кожи и белья, немаркость; устойчивость при хранении, микробиологическая стабильность; доступность; хороший товарный вид. Если врачом основа для мази не обозначена, мази следует готовить на основе, утвержденной Фармакопейным комитетом для данной мази, а при отсутствии утвержденной пропи-

си — на наиболее подходящей основе в зависимости от свойств лекарственных веществ и назначения мази. В рецепте необходимо указать, какая основа использована. Состав основы при изготовлении мазей должен быть постоянным независимо от концентрации лекарственных веществ. Для глазных мазей, если врачом основа не указана, в качестве основы применяют смесь из 10 частей безводного ланолина и 90 частей вазелина сорта «Для глазных мазей». Указанную смесь сплавляют, фильтруют в расплавленном состоянии и стерилизуют. Глазные мази и мази, применяемые для нанесения на раны, должны изготавливаться в асептических условиях. Мазевые основы можно разделить на три группы (по отношению к воде):

- 1) гидрофобные;
- 2) гидрофильные, содержащие вещества, дающие устойчивые гели после набухания в воде с последующим растворением (растворы и гели полисахаридов, белков, олигоэфиров, полиэтиленоксидные основы и др.) или вещества нерастворимые, но набухающие в воде (гели фитостерина и ситостерина, гидрофильных глинистых минералов);
- 3) дифильные (гидрофильно-гидрофобные), включающие абсорбционные (безводные — гидрофильные и гидрофобные) и эмульсионные (водосодержащие — типа «вода — масло» и «масло — вода»).

Кроме того, по источникам получения различают природные основы (жиры, жирные масла, вазелин, вазелиновое масло, ланолин, воск пчелиный, бентонит, ситостерин, крахмал, желатин, коллаген, хитозан и др.); полусинтетические (гидрогенизированные жиры, производные целлюлозы, натрия альгинат), синтетические основы (силиконовые жидкости, аэросил, поливинилпирролидон, ПЭО, САКАП и др.). В зависимости от химического состава мазевые основы могут быть углеводородами, эфирами, полиорганосиликонами.

Гидрофобные мазевые основы включают липофильные, углеводородные и силиконовые.

Липофильные основы представлены жирами и восками, которые по свойствам близки к жировым выделениям кожи.

Жиры

Природные жиры являются смесью триглицеридов предельных и непредельных высших жирных кислот. Кроме сложных эфиров, они содержат незначительное количество неомыляемых

компонентов (свободных жирных кислот, стерина). Все жиры нерастворимы в воде, малорастворимы в спирте, легко растворимы в эфире и хлороформе. Они совместимы со многими лекарственными веществами, легко всасываются и обеспечивают глубокое проникновение лекарственных веществ. Около половины кислот, входящих в состав жиров, приходится на ненасыщенные, поэтому жировые основы не используют в мазях с окислителями и солями тяжелых металлов. Как правило, мази на основе жиров хранят не более 1—2 недель; при более длительном хранении жиры могут окисляться с образованием пероксидов, вызывающих разложение лекарственных веществ. Об окислительных процессах, протекающих в жирах, судят по перекисному числу, которое выражается в процентах йода, пошедшего на разрушение перекисей. У свежего свиного и говяжьего жира перекисное число не должно превышать 0,03. Перекисное число 0,1 считается пределом, когда свиной и говяжий жиры становятся органолептически испорченными. Чаще всего в аптечном производстве мазей из мягких жиров применяется свиной и некоторые гидрогенизированные жиры, из плотных — говяжий жир (говяжье сало), из жидких жиров — некоторые растительные масла. В производстве отечественных мазей используется свиной жир, а в косметической практике — говяжий, бараний, норковый, куриный, утиный и китовый.

Природные основы мазей

Жир свиной (Adeps suillus depuratus) белого цвета. С химической точки зрения он представляет собой смесь триглицеридов олеиновой, пальмитиновой, стеариновой кислот с содержанием небольшого количества холестерина, который обеспечивает эмульгирующие свойства основы. Смешивается примерно с 20% воды. Плавится при 34—46°C. Кислотное число не более 2. Сплавляется с другими жирами. Свиной жир принадлежит к числу лучших основ для мазей. Он наиболее близок по свойствам к человеческому жиру, прекрасно покрывает кожу (легко намазывается), в свежем виде совершенно ее не раздражает, хорошо воспринимает большинство лекарственных средств, хорошо всасывается и легко смывается водой и мылом (эмульгируется мыльной водой), не препятствует кожному дыханию. К недостаткам его относятся способность прогоркнуть под влиянием кислорода воздуха, света или влаги, приобретая кислую реакцию, неприятный запах и раздражающее действие на кожу. Химически неиндифферентен: разрушает непредельные жирные кислоты с образовани-

ем озонидов; несовместим с окислителями, йодидами, полифенолами, адреналином; вступает в реакции со щелочами, солями тяжелых металлов (образует токсичные металлические мыла).

Жир бычий (Sebum bovinum) является смесью триглицеридов пальмитиновой, стеариновой, олеиновой кислот. Температура плавления 42—50°C. Как мазевая основа значительно уступает свиному жиру вследствие плавления при более высокой температуре (хуже покрывает кожу). Иногда добавляется к свиному жиру для придания мазям большей плотности и твердости. Бараний жир, имеющий температуру плавления 44—51°C, по свойствам сходен с бычьим. Бычий и бараний жиры используются как уплотнители мазевых основ.

Жир гусиный (Adeps anserinum) является еще более мягкой мазевой основой, чем свиной. Особенно пригоден для приготовления мазей, применяемых при обморожениях. Температура плавления 26—34°C.

Гидрогенизированные жиры

Для получения мазевых основ с мягкой консистенцией из растительных масел и жидких животных жиров используют направленную гидрогенизацию, фракционирование, переэтерификацию, продуктом которых являются полусинтетические вещества (гидрогенизированные жиры). Они могут быть любой консистенции, с различными температурами плавления и отличаются повышенной стабильностью при хранении. К гидрогенизированным относятся саломас, или гидрожир (*Adeps hydrogenisatum*), растительное сало (*Axungia vegetabilis*) — сплав из 88—90% гидрожира и 10—12% растительного масла, комбижир (*Adeps compositus*) — сплав из 55% саломаса, 30% растительного масла и 15% говяжьего, свиного или гидрированного китового жира. Гидрожир по своим свойствам близок к свиному жиру, но имеет более плотную консистенцию. Комбижир совместим с большим количеством лекарственных веществ, хорошо намазывается, имеет температуру плавления 26—32°C. Недостатком его является более медленное высвобождение лекарственных веществ по сравнению со свиным жиром. В качестве основ для некоторых мазей используют гидрогенизированные арахисовое, соевое и касторовое масла, воспринимающие большое количество водных жидкостей, имеющие вязкопластичную консистенцию, температуру плавления 38—41°C, кислотное число 2,5.

Растительные жиры (масла)

Подсолнечное (*Oleum helianthi*), персиковое (*Oleum persicorum*) и другие жирные растительные масла применяются в качестве добавок к бычьему салу и воску. Они представляют собой смеси триглицеридов предельных и непредельных высших жирных кислот, однако последних, по сравнению с животными жирами содержат больше. В зависимости от содержания непредельных кислот масла бывают невысыхающими (оливковое, персиковое, абрикосовое, какао, кунжутное, кокосовое, пальмовое, пальмово-ядровое); полувысыхающими (касторовое, подсолнечное); высыхающими (арахисовое, льняное, хлопковое). Все невысыхающие масла хорошо смягчают эпидермис, всасываются. Высыхающие масла могут раздражать кожу. Многие из них легко всасываются и обеспечивают глубокую всасываемость лекарственных веществ. Большинство растительных масел содержит фитонциды, поэтому они более устойчивы к развитию патогенной микрофлоры, чем животные жиры. При длительном хранении масла могут прогоркать (гидролизоваться), образуя пероксиды. Кислотное число применяемых в производстве мазей масел не должно превышать 2,25—2,5.

Воски

Воски — это сложные эфиры жирных кислот и высших одноатомных спиртов. В качестве мазевых основ наибольшее распространение получили ланолин, спермацет и пчелиный воск.

Ланолин (Lanolinum). Представляет собой сложную природную смесь эфиров, спиртов и свободных жирных кислот (более 70 разновидностей). Очищенный ланолин буро-желтого цвета, густой, вязкой, мазеобразной консистенции со своеобразным слабым запахом. Температура плавления 36—42°C. В воде не растворяется, однако при растирании смешивается с ней, при этом не теряя своей мазеобразной консистенции (поглощает до 150% воды).

С помощью безводного ланолина (*Lanolinum anhydricum*) в мази можно вводить большое количество водных жидкостей. Ланолин труднорастворим в спирте, но может воспринять (в виде грубой дисперсии) до 40 частей (на 100 частей безводного ланолина) 70%-ного спирта. Глицерина безводный ланолин воспринимает до 120—140 частей.

Ланолин легкорастворим в эфире и хлороформе. Это вещество прекрасно всасывается кожей за счет сходства по составу с жироподобными веществами, покрывающим кожу человека; не раздражает кожи и слизистых оболочек. Достаточно стоек к химическим воздействиям, несмотря на возможность окислительных процессов и связанное с этим изменение цвета его поверхности. Обладает высокой вязкостью и клейкостью, поэтому практически всегда применяется в смеси с другими основами. Если в рецепте врачом прописан ланолин, то отпускают *Lanolinum hydricum* (ланолин водный), который получают при смешивании 7 частей безводного ланолина с 3 частями воды, которую добавляют небольшими порциями (содержание воды в водном ланолине составляет 32%). При плавлении водного ланолина на водяной бане эмульсия разрушается.

Спермацет (Cetaceum, Spermacetum) — это сложный эфир спирта и высших жирных кислот (пальмитиновой, стеариновой и др.). Получают из спермацетового жира черепа кашалота. Представляет собой массу, жирную на ощупь, твердую, белую, пластинчато-кристаллического строения, без запаха с температурой плавления 45—54°C. Обладает эмульгирующими свойствами, сплавляется с жирами, углеводородами. При добавлении к мазевой основе спермацет придает ей большую плотность, приятную скользкость и способность впитывать водные жидкости, образуя грубые эмульсии. При натирании бумаги не оставляет жирных следов. Спермацет нерастворим в воде и холодном спирте; растворим в кипящем 95%-ном спирте, эфире и хлороформе. Стоек при хранении. Кислотное число не более 2,0. Применяется чаще всего в мазях для массажа, косметических препаратах для придания им скользкости и большей плотности.

Воск (Cera). Представляет собой смесь сложных эфиров высокомолекулярных спиртов с пальмитиновой кислотой. Температура плавления составляет 63—65°C. За счет содержания небольшого количества свободных спиртов способен эмульгировать небольшое количество воды. Нерастворим в воде и спирте, частично растворим в кипящем спирте, эфире, хлороформе, жирных и эфирных маслах. Химически стоек. В чистом виде никогда не употребляется для изготовления мазей, применяется для уплотнения мазевых основ, повышает вязкость жиров и углеводородов, улучшает впитываемость водных жидкостей. Существует две разно-

видности воска — пчелиный желтый и белый (отбеленный) (*Cera alba*, *Cera flava*). Пчелиный воск представляет собой темно-желтую, белую или желтовато-белую зернистую в изломе массу, которая плавится при температуре 63—65°C. Белый воск получают отбеливанием желтого на солнечном свете. В аптечном производстве предпочтительнее использовать желтый воск, так как белый более склонен к прогорканию. Основа, состоящая из сплава 30% воска желтого и 70% масла оливкового, является фармакопейной гидрофобной основой.

Углеводородные основы

Углеводородные основы — это продукты перегонки нефти, состоящие в основном из смеси предельных углеводородов. Обладают микробиологической и химической индифферентностью, хорошей смешиваемостью с жирами и маслами, совместимостью с большим количеством лекарственных веществ (однако плохо их высвобождают). Не всасываются кожей и слизистыми оболочками. При длительном применении вызывают раздражение эпидермиса, иногда аллергические реакции. Нарушают газообмен кожи. Из данной группы веществ широко применяются в качестве основ для производства вазелина, петролатума, парафина, церезина, вазелинового масла, искусственного вазелина и нафталанской нефти. Используются в основном как основы в мазях поверхностного действия.

Вазелин (Vaselinum). Представляет собой очищенную смесь твердых, полужидких и жидких углеводородов с числом атомов углевода от 7 до 35. Твердые структурные элементы вазелина образуют при переплетении трехмерную сетку, которая удерживает жидкую фракцию углеводородов. Внешне это однородная тянущаяся нитями мазеобразная масса без запаха, белого (*Vaselinum album*) или желтого цвета (*Vaselinum flavum*). Белый и желтый вазелины с лечебной и фармацевтической точек зрения равноценны. Единственное отличие заключается в том, что белый вазелин практически полностью освобожден от окрашивающих веществ. При намазывании на стеклянную пластинку вазелин дает ровную, несползающую пленку. Нерастворим в воде, малорастворим в спирте, растворим в эфире, бензине, хлороформе. С жирными маслами, восками и жирами смешивается во всех соотношениях. При расплавлении дает прозрачную жидкость со слабым запахом парафина или нефти. Вазелин может иметь разную температуру

плавления в зависимости от сорта нефти, применяемой в его производстве. Средняя температура плавления составляет 37—50°C. В качестве мазевых основ предпочтительнее использовать вазелины, имеющие точку плавления, более близкую к нижнему пределу. Вазелин не омыляется растворами щелочей, не окисляется, не прогоркает на воздухе и не изменяется при действии концентрированных кислот. Широко применяется в качестве самостоятельной мазевой основы для поверхностно действующих дерматологических мазей. В настоящее время входит в состав борной мази (5%), висмутовой мази (10%), дерматоловой мази (10%), ксероформной мази (10%), салицилово-бензойной мази (13,33%); (6,67%), стрептоцидовой мази (5 и 10%), цинковой мази (10%); ихтиоловой мази (10 и 20%) и др. Для применения на слизистых оболочках и увеличения резорбирующей способности часто комбинируется с ланолином. В глазной практике применяют вазелин сорта «Для глазных мазей», очищенный от примесей, подвергнутый горячему фильтрованию и стерилизации. Наряду с фармакопейным, применяют также вазелин медицинский, получаемый сплавлением церезина, парафина, очищенного петролатума или их смесей с очищенным нефтяным маслом. В качестве уплотнителя для слишком мягких мазевых основ находит применение также тугоплавкая модификация вазелина — петролатум (*Petrolatum*). Он имеет плотную консистенцию и температуру плавления более 60°C.

Парафин (Paraffinum), состоит из предельных высокомолекулярных углеводородов. Представляет собой белую кристаллическую массу, жирную на ощупь, температура плавления составляет 50—57°C. Нерастворим в воде и спирте, хорошо растворим в эфире, хлороформе, жирных и эфирных маслах. В производстве мазей применяется для уплотнения их консистенции и повышения температуры плавления. Входит в состав мази парафиновой (1,0 парафина; 4,0 масла вазелинового), которая используется как заменитель вазелина.

Церезин (Ceresinum) — это рафинированный озокерит. С химической точки зрения представляет собой высокомолекулярные углеводороды трициклического нафтена. Внешне это аморфная, бесцветная, ломкая масса, температура плавления которой 68—72°C. Используется в качестве уплотняющей добавки как лучшая альтернатива парафину, так как образует некристаллизующиеся

сплавы. Иногда в состав мазевых основ вводят обессмоленный озокерит (продукт первичной очистки) — воскообразную желтоватую массу.

Масло вазелиновое (Oleum vaselini seu Paraffinum liquidum) является обработанной фракцией нефти, получаемой после отгонки керосина. Содержит смесь жидких микрокристаллических изопарафинов с числом атомов углерода от 7 до 17. Бесцветная, вязкая, маслянистая жидкость без запаха и вкуса, нерастворимая в воде, почти нерастворимая в спирте и легкосмешивающаяся во всех отношениях с эфиром, хлороформом и растительными маслами, за исключением касторового. Применяется при производстве мазей, содержащих нерастворимые лекарственные вещества, для суспендирования, как основа в линиментах, как вспомогательная жидкость.

Вазелин искусственный (Vaselinum artificiale), получают сплавлением твердых и жидких парафинов с церезином или жидких озокеритов с петролатумом. В простейшем случае это сплав 1 части парафина и 4 частей вазелинового масла (*Unquendum Paraffini*). Этот сплав, в отличие от сплавов, содержащих церезин, озокерит или петролатум, при хранении становится зернистым. Искусственный вазелин представляет собой мягкую телеобразную основу, по свойствам близкую к вазелину. Он устойчив к микроорганизмам, не обладает раздражающим действием.

Нефть нафталанская (Naphthalanum liquidum) добывается в Азербайджане на Нафталанском промысле. Представляет собой густую, вязкую, сиропообразную жидкость коричневого или черного цвета с зеленоватой флюоресценцией и своеобразным запахом. Не смешивается с водой, малорастворима в спирте, хорошо смешивается с глицерином, маслами, жирами во всех соотношениях. Оказывает дезинфицирующее и болеутоляющее действие, поэтому является эффективным лечебным средством при ожогах. Для получения мазевой основы уплотняется парафином или вазелином. Нафталанская нефть входит в состав прописей для лечения чесотки, зуда, экзем, рожистых воспалений кожи, артритов, миалгии, радикулитов и т. д. Используется для изготовления мази нафталанной, которая тоже является самостоятельной мазевой основой (70,0 нефти нафталанской рафинированной, 18,0 парафина, 12,0 петролатума).

Озокерит (горный воск) (Ozokeritum) — это смесь высокомолекулярных углеводородов с температурой плавления 50—65°C. В состав его входят церезин, парафин, минеральные масла, смолы. Используется как компонент основ или самостоятельное лекарственное средство.

Силиконовые основы

Силиконовые или полиорганосилоксановые основы представляют собой высокомолекулярные кремнийорганические соединения. В структурном отношении это цепи молекул, состоящие из чередующихся звеньев, в состав которых входят атомы кремния и кислорода; при этом свободные валентности кремния замещены метальными, этильными и фенильными радикалами. Силиконы могут иметь линейную или сетчатую молекулярную структуру. Полиорганосилоксановые основы получают сплавлением полиорганосилоксанов с вазелином, парафином, церезином, растительными и животными жирами. Для сгущения силиконовых жидкостей используют также аэросил или другие наполнители. Силиконовые полимеры внешне представляют собой бесцветные маслянистые жидкости, физиологически безвредные, химически индифферентные, гидрофобные, имеют низкое поверхностное натяжение, малую зависимость вязкости от температуры. Они не обладают раздражающим, сенсibiliзирующим, алергизирующим свойствами (при нанесении на кожу), мало нарушают газообмен и теплообмен кожных покровов, чем в лучшую сторону отличаются от вазелина и других углеводородных основ. К медицинскому применению из полидиэтилсилоксановых жидкостей разрешены эсилон-4 (степень конденсации равна 5) и эсилон-5 (степень конденсации равна 15), которые обладают наилучшей совместимостью с лекарственными веществами и другими компонентами основ. Кроме того, они не оказывают раздражающего, мацерирующего и алергизирующего действия на кожу, не препятствуют газообмену. Однако конъюнктиву глаза они незначительно раздражают и по этой причине для введения в основы глазных мазей непригодны. Внешне эсилон-ы представляют собой прозрачные, маслянистые жидкости без запаха и вкуса. Они химически инертны, термостойки, не прогорают; смешиваются с эфиром, хлороформом, вазелиновым маслом; не смешиваются с водой и глицерином. Таким образом, эти вещества по физико-химическим свойствам близки к углеводородам, а по скорости и глубине всасывания лекарственных веществ — к жировым основам. Эси-

лон-4 и эсилон-5 в качестве компонентов мазевых основ смешиваются с вазелиновым и растительным маслами (за исключением касторового), сплавляются с вазелином, парафином, церезином, животными и растительными жирами, ланолином (безводным), спермацетом, воском и др.

С некоторыми веществами (рыбьим жиром, олеиновой кислотой, скипидаром, метилсалицилатом) при смешивании требуется соблюдение установленных соотношений.

Силоксановая основа состоит из следующих компонентов: 63 части эсилон-5; 27 частей парафина твердого; 5 частей ланолина безводного; 3 части моноглицерида стеариновой кислоты.

Кроме фармацевтической промышленности, силиконы применяют в пищевом производстве, медицине, микробиологии, ветеринарии, гематологии, косметике; их также используют в качестве пеногасителей, антикоррозионных покрытий, основ защитных мазей, аллопластического и оттискного материала, вспомогательного средства (силиконового каучука и резины).

Гидрофильные основы

Гидрофильные основы представляют собой вещества, способные смешиваться с водой или растворяться в ней, не содержащие жировых и жироподобных компонентов.

Мазевые основы, относящиеся к этой группе, представлены водными и водно-глицериновыми гелями на основе пектина (4—8%), трагаканта (2%), натрия альгината (4—6%), агар-агара (2—3%), крахмала (4—7%), коллагена, производных целлюлозы, микробных полисахаридов декстрана, аубазидана (1—2%); модифицированными крахмалами с улучшенными вязкостными и адгезионными свойствами (растворимые, окисленные), декстринами. Гидрофильные основы обладают охлаждающим действием, напоминая действие влажной повязки.

Они совместимы со многими лекарственными веществами и легко их отдают из наружной водной фазы в ткани организма, не оставляют жирных следов, хорошо смываются.

Однако многие основы являются химически неиндифферентными, малоустойчивыми к микроорганизмам, быстро подвергаются микробному обсеменению и готовятся на непродолжительный срок.

Для увеличения срока хранения мазей в них добавляют различные консерванты (борную, салициловую, сорбиновую кислоты; бензиловый спирт; нипагин и нипазол).

Мазевые основы природных полисахаридов

Для мазевых основ этой группы нашли применение метилцеллюлоза (МЦ) и натрий-карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ).

Метилцеллюлоза (Methylcellulosum) — это простой эфир целлюлозы и метилового спирта, внешне представляющий собой порошкообразное, гранулированное или волокнистое вещество белого или слегка желтого цвета, без запаха и вкуса, имеющее плотность 1,29—1,31 г/см³, степень полимеризации от 150 до 700, молекулярную массу от 3 до 140; может храниться долгое время. Основное свойство растворов МЦ (вязкость) зависит главным образом от степени замещения, т. е. количества метоксильных групп, равномерности распределения заместителей и степени полимеризации. В фармации используется метилцеллюлоза различных марок: МЦ-3 — МЦ-100, где число характеризует вязкость 1%-ного раствора. МЦ растворима в холодной воде, горячем глицерине, смесях низших спиртов с водой, но нерастворима в горячей воде. Она несовместима с солями тяжелых металлов, фенолами, препаратами йода, аммиаком, танином. Растворы этого вещества стойки к действию микроорганизмов, нетоксичны, физиологически инертны, устойчивы в широком интервале рН, хорошо смешиваются с выделениями слизистой, обладают высокой связывающей, диспергирующей, смачивающей и адгезивной способностью. При высыхании растворы МЦ образуют прозрачную, бесцветную высокопрочную пленку, стойкую к воздействию плесени, органическим растворителям, жирам и маслам. Метилцеллюлоза используется в основном в виде 3—6%-ных гелей с добавлением 20%-ного глицерина (для уменьшения высыхаемости основы). Для их приготовления берут 6,0 метилцеллюлозы; 20,0 глицерина; 74,0 воды дистиллированной.

Порошок МЦ заливают в склянке половиной необходимого количества воды, подогретой до температуры 65—70°C, оставляют для набухания на 30—40 мин, добавляют остальную воду комнатной температуры, тщательно перемешивают механической мешалкой (3000 об/мин), затем при перемешивании добавляют глицерин.

Следует помнить, что ряд лекарственных веществ, растворимых в воде (резорцин, танин, известковая вода, раствор аммиака, 5 и 10%-ный растворы йода), несовместим с гелем МЦ.

Вещества, нерастворимые в воде, совместимы с метилцеллюлозным гелем с образованием тритурационных мазей.

Для большинства таких мазей (цинковая, серная, салициловая) в качестве основы лучше использовать 3%-ный гель МЦ. Гидрофобные жидкости также совместимы с водным раствором МЦ с образованием систем эмульсионного характера. Все они дают устойчивые смеси в концентрации до 10%, а отдельные жидкости (винилин, касторовое масло) — и в более высоких концентрациях. Наименее устойчивые композиции дают эфирные масла (анисовое, лавандовое, лимонное). Растворы метилцеллюлозы используются в защитных мазях, их можно также применять для получения сухих мазей-концентратов. 3%-ный гель является хорошей основой для глазных мазей. Растворы МЦ входят в состав мазей «Ундецин», «Цинкундан», мазей с цинка оксидом, ихтиолом, кислотой салициловой и др.

Натрий-карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ) представляет собой натриевую соль простого эфира целлюлозы и гликолевой кислоты (карбоксиметилцеллюлозы) белого или серого цвета, однородной порошкообразной или волокнистой структуры, без запаха и вкуса, хорошо растворимую в холодной и горячей воде с образованием вязких растворов, со степенью полимеризации от 300 до 3000, плотностью 1,59 г/см³ и молекулярной массой от 21 до 500. В водных растворах является полиэлектролитом, устойчива при нагревании и стерилизации, взаимодействует с солями азотистых оснований, кислореагирующими соединениями, солями металлов с образованием труднорастворимых комплексов. Основы на базе Na-КМЦ обычно включают 6 г Na-КМЦ; 10 г глицерина; 84 г воды и др. При изготовлении гелей и основ порошок натрий-карбоксиметилцеллюлозы предварительно заливают половиной объема холодной воды, через 60 мин добавляют остальную воду и нагревают до 50—70°C (до полного растворения), добавляют консерванты.

Эти основы легко смешиваются с секретами слизистых оболочек, что способствует лучшему всасыванию лекарственных веществ. Na-КМЦ входит в состав фурацилиновой пасты, мази с пиромекаином (5,0 пиромекаина; 5,0 метилурацила; 3,6 Na-КМЦ; 9,0 глицерина; до 100,0 воды очищенной).

Крахмально-глицериновая основа, или глицериновая мазь (Unguentum Glycerini), включает в себя: 7,0 крахмала; 7,0 воды очищенной холодной; 93,0 глицерина. Крахмал тщательно смешивают с водой в фарфоровой чашке, после чего прибавляют глицерин.

Смесь при перемешивании осторожно нагревают на сетке на слабом огне до получения однообразной просвечивающейся массы, равной по массе 100,0 г. При перегреве основа может пожелтеть. При остывании получается полупрозрачная масса беловатого цвета мягкой, однообразной консистенции, которая с 5 мл горячей воды дает мутный, слегка просвечивающийся раствор. Основа легко распределяется на слизистых оболочках, медленно всасывается, устойчива в отношении микрофлоры, может быть использована в качестве основы для глазных мазей. Недостатком является неустойчивость при механическом воздействии (подвергается синерезису), неспособность к длительному хранению. Мазь глицериновая исключена из Госреестра в 1984 г., поэтому мази на крахмально-глицериновой основе могут быть изготовлены только в качестве экстермпоральной рецептуры.

Трагаканто-глицериновые основы. Это гели, содержащие около 3% трагаканта и до 40% глицерина, которые получают путем растирания порошка трагаканта с небольшим количеством крепкого спирта и последующего набухания в водно-глицериновой смеси. Основы применяют преимущественно при изготовлении противозачаточных паст и косметических кремов.

Гели полисахаридов микробного происхождения. В качестве гидрофильной мазевой основы используется высокомолекулярный полисахарид декстран, образующийся в результате жизнедеятельности микробов *Leuconostok mesenteroides* и *L. dextraniscus*. Полимер состоит из глюкозы, имеет молекулярную массу до 150. Растворы декстрана — это вещества без цвета и запаха мазеобразной консистенции с высокой индифферентностью, pH — от 4,5 до 6,5. Предложены и другие микробные полисахариды: аубазидан (1,0—1,7 аубазидана; 10,0 глицерина; до 100,0 воды очищенной), родэксман, лауран, способные в концентрациях 0,3—2,0% образовывать гель.

Мазевые основы из природных белков

Желатинно-глицериновые основы получают путем нагревания на водяной бане глицерина (10—20%) с желатином (1—5%), предварительно разбухшим в воде (70—80%). Желатин, разрезанный на кусочки, заливают в фарфоровой чашке водой в объеме, указанном в прописи, и оставляют для набухания на 3—4 ч. Затем

добавляют глицерин и смесь при помешивании нагревают на водяное бане до получения однородной жидкости. Физические свойства этих основ (плотность и др.) зависят от взятого количественного соотношения желатина и глицерина. Желатиновые гели в концентрации до 3% представляют собой нежные, легкоплавкие студни, разжижающиеся при втирании в кожу, медленно всасываются, широко применяются при изготовлении различных кремов. Гели, которые содержат более 5% желатина, это густые, упругие основы, не плавящиеся при температуре тела и не склонные к тиксотропии. Их применяют для приготовления защитных и косметических мазей и кремов (пасты «Унна», ХИОТ-5, ХИОТ-6), наносимых на кожу в расплавленном состоянии с помощью кисточки. Гели застывают в виде прозрачной упругой пленки, хорошо удаляются смыванием водой. Все желатинно-глицериновые гели легко поражаются микроорганизмами, поэтому требуют введения консервантов, при хранении подвергаются высыханию и синерезису.

Коллаген (Collagenum) представляет собой белок соединительной ткани, который получают из кожи крупного рогатого скота. В воде набухает с образованием гелей. Коллаген способен к солюбилизации лекарственных веществ, имеющих в своем составе аминокарбоксильные группы. Преимущества основы заключаются в том, что она полностью абсорбируется и утилизируется при введении в организм, стимулирует процессы регенерации поврежденных тканей, обладает большой сорбционной и слабой антигенной способностью, не имеет токсических и канцерогенных свойств. В фармации используют в основном 2—3%-ные (для глазных мазей) гели для лечения ран.

Мазевые основы синтетических ВМС

Полиэтиленоксиды (ПЭО) (Polyaethylenoxydum) получают полимеризацией этилена оксида или поликонденсацией этиленгликоля.

Среди водорастворимых основ ПЭО применяются наиболее широко и входят в фармакопеи большинства стран мира. Это объясняется следующими преимуществами ПЭО:

- 1) обладают хорошей растворимостью в воде, сохраняющейся у полимергомологов с молекулярной массой даже до 1000. В связи с этим мази, приготовленные из них, легко смываются

ся водой, что особенно важно при поражении кожи, покрытой волосами, и для лечения ран без нарушения гранулята;

- 2) способны растворять гидрофильные и гидрофобные лекарственные препараты;
- 3) способны растворяться в спирте, не диссоциировать в водном растворе и не изменяться в присутствии электролитов;
- 4) хорошо смешиваются с парафинами и глицеридами с образованием стабильных псевдоэмульсий;
- 5) способны хорошо наноситься на кожу и равномерно распределяться на ней, не препятствуя газообмену и не нарушая деятельности желез; сохраняют однородность после смешивания с секретами кожи или слизистой оболочки;
- 6) обладают слабым бактерицидным действием за счет наличия в молекуле первичных гидроксильных групп. Поэтому ПЭО не подвергаются действию микроорганизмов и могут сохраняться достаточно длительное время при любых температурных условиях;
- 7) осмотически активны, что особенно важно при обработке загрязненных ран.

Полиэтиленоксиды выпускаются с молекулярной массой от 400 до 4000 и различной консистенции (от жидкой до твердой). Они не имеют запаха и вкуса, хорошо смешиваются с водой, глицерином, органическими растворителями, нерастворимы в эфире, маслах. Как уже отмечалось, ПЭО совместимы с большинством лекарственных веществ, однако несовместимы с фенолами, тяжелыми металлами и танином; а при сочетании с лекарственными веществами, содержащими окси- и карбоксильные группы возможна потеря их терапевтической активности. В качестве основ для мазей используют как сплавы твердых и жидких ПЭО (марок 400, 1500, 4000), так и композиции ПЭО различной молекулярной массы с глицерином и другими вспомогательными веществами. Полиэтиленоксидная основа (ПЭО-400 — 60,0; ПЭО-4000 — 40,0) готовится следующим образом: на водяной бане при температуре 70°C расплавляют ПЭО-4000, добавляют ПЭО-400 и перемешивают механической мешалкой в течение 30 мин при 500—550 об/мин до получения однородной вязкой сметанообразной массы. Для ректальных мазей рекомендована основа состава: 70,0 ПЭО-400; 30,0 ПЭО-1500; для вагинальных — 80,0 ПЭО-400; 20,0 ПЭО-1500. Все ПЭО-основы нейтральны, нетоксичны, физиологически индифферентны, при длительном применении не мацерируют кожу, легко освобождают лекарственные вещества, не являются средой

для развития микрофлоры. При диспергировании липофильных веществ в полиэтиленоксидных основах получают псевдоэмульсию, а при добавлении эмульгатора — истинную эмульсию. Благодаря хорошей смешиваемости с другими веществами эти основы могут быть использованы для всех растворимых и большинства нерастворимых в воде препаратов.

Гель поливинилпирролидона (ПВП) (Polyvinylpyrrolidone) представляет собой бесцветный, прозрачный, аморфный, гигроскопичный порошок, хорошо растворимый в воде, глицерине, ПЭО, хлороформе.

Он может смешиваться с ланолином, эфирами, амидами, маслами, производными целлюлозы, силиконами. С витаминами, антибиотиками, дубильными веществами и красителями образует растворимые соединения.

Растворы ПВП различной концентрации (от 3 до 20%) в качестве основ входят в состав различных мазей (например, мазь для лечения ринофарингита состоит из следующих компонентов: 1,0 кислоты аскорбиновой; 0,1 метиленового синего; 0,01 ментола; 0,01 масла эвкалиптового; 0,2 мл раствора фенолмеркуробората 2%-ного; 20,0 ПВП; до 100,0 воды очищенной). Кроме того, ПВП широко используются в косметике.

Гель поливинилового спирта (ПВС) (Polyvinylpyrrolidone) — это порошок или мелкие частицы белого или слегка желтого цвета, нерастворимые в этиловом спирте, при нагревании растворимые в воде и глицерине. Для приготовления геля порошок ПВС заливают холодной водой и оставляют на 24 ч для набухания, затем нагревают до 80—90°C, постоянно перемешивая до полного растворения.

Гель характеризуется высокой вязкостью. Обычно для изготовления мазей (ксероформной, левомецетиновой, камфорной, анестезиновой и др.) применяют 15%-ный раствор ПВС. Основа, состоящая из 9,0 ПВС; 11,0 ПВП; 9,0 глицерина; 10,0 спирта этилового; 2,0 спирта бензилового; 3,0 пропиленгликоля; 0,02 диэтилового соли ЭДТА; до 100,0 воды очищенной, используется преимущественно для изготовления мазей, образующих на коже легкосмываемую пленку.

Полимеры и сополимеры акриловой (ПАК) и метакриловой (ПМАК) кислот получают методом радикальной или радиацион-

ной полимеризации в виде водных растворов концентрации 20—40%. Эти кислоты представляют собой твердые вещества белого цвета аморфной структуры, молекулярная масса которых от 10 до 100. В воде образуют вязкие растворы с рН-3,0, обладают полиэлектролитными свойствами, способны обмениваться ионами, устойчивы при широком значении концентрации водородных ионов. ПАК и ПМАК образуют соединения с аминами, несовместимы с солями тяжелых металлов и азотистых оснований. Обладают интерферогенной активностью, могут быть использованы как основа в глазных мазях. Торговые названия этих основ — карбопол, карбомер, эудражит, САКАП, ареспол (российского производства). Карбопол (*Carbopolum*) является редкосшитым сополимером акриловой кислоты и полифункциональных сшивающих агентов. Внешне это мелкодисперсный белый порошок, который в воде образует вязкие дисперсии с низким рН = 7,3—7,8. Используется в лекарственных формах пролонгированного действия (пролонгированных глазных каплях, суспензиях, мазях, суппозиторных основах), так как нетоксичен, не раздражает кожу, в кишечнике образует гидрогель. Мази на основах ПАК и ПМАК при нанесении на кожу образуют тонкие, гладкие пленки, более полно и равномерно высвобождают лекарственные вещества, обеспечивая продолжительный эффект, поглощают кожные выделения, хорошо распределяются по слизистым оболочкам и кожной поверхности, оказывают охлаждающее действие, нетоксичны, не обладают раздражающим действием, хорошо удаляются водой, не загрязняют одежду. Основы для гелей с антибиотиками (неомицином), гормонами, витаминами и другими состоят из следующих компонентов: 1,6 карбопола-940; 2,0 триэтаноламина; 5,0 глицерина; 0,02 нипагина; до 100,0 воды очищенной. Охлаждающие гели имеют следующий состав: 45 мл спирта этилового 96%-ного; 0,2—2,0 карбопола; 0,2—2,0 триэтаноламина; 0,2—5,0 глицерина. В качестве мазевой основы для лечения гнойных ран используются гели САКАП, которые представляет собой редкосшитый акриловый сополимер производный от акриловой кислоты с аллиловым эфиром пентаэритрита. Например, такие основы используются для приготовления 0,2%-ной мази фурацилина.

Растворы олигоэфиров (ОЭ) — это эфиры многоатомных спиртов (глицерина, сорбита, диэтиленгликоля и др.) с многоосновными кислотами (винной, лимонной, янтарной и др.). Вяз-

кость конечных продуктов во многом зависит от соотношения исходных компонентов и степени их конденсации. Используются для приготовления гормональных мазей. Основы с ОЭ получают несколькими способами: смешиванием ОЭ различной вязкости; загущением ОЭ (например, винилином); разбавлением другими компонентами (например, этиловым спиртом); смешиванием с ПАВ; эмульгированием ОЭ.

Проксанолы (Proxanolum) являются полимерами, в которых центр молекулы состоит из полиоксипропиленовой (гидрофобной) части, концы — из полиоксиэтиленовых (гидрофильных) цепей. Молекулярная масса полимеров колеблется в пределах от 1 до 16, они растворяются в спиртах, не растворяются в глицерине, минеральных маслах. Свойства зависят от соотношения гидрофобных и гидрофильных цепей и их длины. Совместимы практически со всеми лекарственными веществами, кроме фенолов, аминокислотных соединений; малогигроскопичны, не вызывают коррозию. Проксаноловые основы малотоксичны, не раздражают кожу, не обладают сенсibiliзирующим действием, не оказывают подсушивающего действия на ткани и слизистые оболочки, безвкусны. Торговые названия: плюроники, полуксомеры и полуксалены, проксанолы, гидрополы (два последних распространены в нашей стране). В российской фармации используются проксанол-268 (воскообразное вещество), проксанол-168 (мазеобразное вещество), гидропол-200 (вязкая жидкость).

Основы геля глинистых минералов (бентониты) представляют собой тонкие порошки, состоящие из смеси различных оксидов, главным образом окиси кремния и алюминия, а также оксидов других элементов — железа, магния, калия, натрия, кальция и т. д. В состав глинистых минералов входят каолинит (основной минерал белой глины), монтмориллонит (основной минерал бентонита), гидрослюда, галлуизит и др. В зависимости от содержания примесей солей железа и других примесей глинистые минералы могут иметь цвет от серовато-белого до телесного. Для фармацевтических целей бентонит и другие глинистые материалы применяются полностью очищенными от грубых примесей и песка, что достигается отмачиванием с последующим высушиванием (с одновременной стерилизацией порошка минерала). При смешении бентонитов с водой, глицерином, растительными или минеральными маслами вследствие набухания глинистых минералов обра-

зуются продукты мазеподобной консистенции, характеризующиеся высокой физико-химической стабильностью. Количество удерживаемой воды при этом зависит от типа глинистого минерала, его катионной формы, химического состава, структуры (при добавлении воды некоторые глинистые минералы увеличиваются в объеме в 13—17 раз). Характерной особенностью бетонитов является способность вступать в ионообменные реакции как в водной, так и в неводной средах. Химическая индифферентность глинистых основ позволяет вводить в них лекарственные вещества самой различной природы. Бентонитовый гель легко распределяется на коже, но быстро высыхает. Для уменьшения высыхаемости в состав бентонитовых гелей вводят до 10% глицерина. Наиболее известная бентонитовая основа состоит из 13—20% бентонита, 10% глицерина, 70—77% воды. Используя бентонитовые основы, можно готовить сухие мази в виде дозированных порошков, таблеток и иного, которые при надобности смешивают с соответствующими растворителями — водой, глицерином, жирными маслами. Такая форма компактна, удобна при транспортировке, хранении.

На основе бетонита готовят и мази: 15,0 бентонита; 30,0 глицерина; 10,0 ПЭО; 10,0 воска; до 100,0 воды очищенной.

Гели аэросила. Аэросил (*Aerosilum*) — коллоидальный диоксид кремния, представляющий собой легкий белый высокодисперсный микронизированный порошок с размером частиц от 4 до 40 мкм, которые имеют сферическую или почти сферическую форму, плотностью 2,2 г/см³ и удельной поверхностью от 50 до 400 м²/г. В воде и спирте в концентрациях 1—3%-ный аэросил образует мутные взвеси. Без потери сыпучести это вещество может удерживать от 15 до 60% различных жидкостей. Например, при концентрации 10—12% аэросила в воде образуется маловязкая, текучая суспензия, при повышении содержания аэросила до 17% — полутвердая, а при 20% — крупинчатая масса, при растирании превращающаяся в гомогенную мазь. В глицерине, жирных маслах и вазелиновом масле аэросил образует прозрачные студнеобразные системы. Преимуществами этого вещества является химическая, фармакологическая и микробиологическая индифферентность, совместимость с большим количеством лекарственных веществ. Аэросил используется как стабилизатор и загуститель в линименте бальзамическом по Вишневскому в количестве 5%, в эсилон-аэросильной основе (геле, состоящем из эсилон-5

с добавлением 16% аэросила). Последняя основа представляет собой высоковязкий, бесцветный, прозрачный гель, имеющий рН ближе к рН кожи (5,0 — 7,0). Она нетоксична, не оказывает местно-раздражающего действия, не взаимодействует с включенными лекарственными веществами, не расслаивается в процессе длительного хранения при высоких и низких температурах.

Фитостериновые основы

Фитостерин (*Phytosterinum*) — белый или желтоватый порошок, жирный на ощупь, получаемый при щелочном гидролизе сосновой древесины. Нерастворим в воде, но адсорбирует большое количество воды. Фитостерин обладает значительным эмульгирующим свойством, образуя в присутствии воды при легком нагревании в соотношении 1:10 или 1:12 однородные сметанообразные массы, которые устойчивы в течение нескольких недель, если защищены от высыхания; используется для стабилизации эмульсий. Фитостерин входит в состав следующих основ: 12—15 г фитостерина; 88—85 мл воды или 8 г фитостерина; 8 мл растительного масла; 84 мл воды. Основы легко намазываются, при длительном хранении высыхают, но восстанавливают свойства при смешивании с водой. Хорошо высвобождают лекарственные вещества, не раздражают кожу. Фитостериновые основы особенно эффективны в мазях, содержащих препараты для лечения различных экзем и чешуйчатого лишая.

Дифильные мазевые основы

Представляют собой различные по составу искусственно созданные композиции, обладающие как липофильными, так и гидрофильными свойствами. Преимуществом является то, что в них можно легко вводить как водо-, так и жирорастворимые вещества, водные растворы лекарственных веществ. Кроме того, они обеспечивают высокую резорбцию лекарственных веществ из мазей, не препятствуют газо- и теплообмену кожных покровов, поддерживают его водный баланс, обладают хорошими консистентными свойствами.

Поэтому дифильные мазевые основы — это одна из наиболее интересных и перспективных групп. Среди них различают абсорбционные (гидрофильные и гидрофобные) и эмульсионные (тип «вода — масло» и «масло — вода»).

В качестве обязательного компонента в их состав входит эмульгатор — ПАВ.

Абсорбционные основы

Абсорбционные мазевые основы — это безводные композиции липофильных основ с эмульгатором (ПАВ), обладающие способностью инкорпорировать водную фазу с образованием эмульсионной системы типа «вода — масло». В их состав чаще всего входят смеси вазелина, масла вазелинового, церезина и других углеводов с эмульгаторами. ПАВ, входящие в состав абсорбционных основ, обычно способствуют усилению терапевтической активности мазей. Такие основы применяют в основном для приготовления эмульсионных мазей, для мазей с лекарственными веществами, которые в присутствии воды подвергаются гидролизу и т. д. В качестве абсорбционных мазевых основ используются безводные композиции вазелина, свиного сала, петролатума, вазелинового масла, с безводным ланолином и его производными, высокомолекулярными жирными спиртами и другими поверхностно-активными веществами. Примером абсорбционной мазевой основы может служить сплав вазелина с безводным ланолином в соотношении 9:1 для глазных мазей и в соотношении 6:4 для мазей с антибиотиками. Эти основы в условиях аптек готовят путем последовательного сплавления, фильтрования в расплавленном состоянии и стерилизации. Также существует более сложная абсорбционная основа: 6 частей спиртов шерстного воска; 10 частей вазелина; 24 части церезина и 60 частей масла вазелинового. Особенностью ее является возможность изменения концентрации церезина и масла вазелинового с целью получения основы любой консистенции, что имеет важное значение для районов с различными климатическими условиями.

Эмульсионные основы

Эмульсионными называют многокомпонентные мазевые основы, отличающиеся от абсорбционных тем, что содержат в своем составе воду. Они могут быть двух типов: «масло — вода» и «вода — масло». При этом можно вводить лекарственные вещества как в водную, так и масляную фазу.

Эмульсионные мазевые основы обладают способностью резко усиливать резорбцию кожей лекарственных веществ, входящих в состав мазей. Это объясняется наличием в основе эмульгатора — ПАВ.

Кроме того, эмульгированная водная фаза при втирании внедряется в выводные протоки сальных и потовых желез, что также облегчает всасывание.

Эмульсионные основы типа «вода — масло», нанесенные на кожу сравнительно толстым слоем, мацерируют и согревают кожу, что вызывает усиление поверхностного кровенаполнения и также способствует всасыванию лекарственных веществ. Мази, приготовленные на эмульсионных основах, характеризуются небольшой вязкостью, легко наносятся на кожу и слизистые оболочки, легко с них удаляются, имеют приятный внешний вид. Их применение благоприятно сказывается на кожных покровах: уменьшается сухость, повышается эластичность, снижается воспалительная реакция. Благодаря подчас значительному содержанию воды эмульсионные основы являются более дешевыми, чем безводные жировые основы. Одним из представителей эмульсионной мазевой основы является ланолин водный, который является эмульсией. Расплавлять его не рекомендуется вследствие разрушения эмульсии. При длительном хранении ланолин водный менее стабилен, чем ланолин безводный, может окисляться. Все основы, содержащие в своем составе воду, в том числе ланолин водный, в аптеке готовят на основе ланолина безводного со сроком хранения не более 5—15 суток. Для приготовления мази на безводной основе водорастворимые лекарственные вещества растворяют в минимальном количестве воды, эмульгируют равной массой безводного ланолина и смешивают с основой. Недостатками ланолина являются высокая вязкость (трудно размазывается), плохая всасываемость, клейкость, неприятный запах, возможность развития аллергических реакций, омыляемость при длительном контакте с тяжелыми металлами с образованием металлических мыл и повышением токсичности. Для устранения перечисленных недостатков и улучшения свойств ланолина его подвергают различной обработке: омылению, ацетилированию, гидрированию, оксиэтилированию. Типичной эмульсионной основой типа «вода — масло» является основа под названием «Консистентная эмульсия вода/вазелин», состоящая из 60 частей вазелина, 10 частей эмульгатора Т-2, 30 частей воды дистиллированной. Для ее приготовления вазелин с эмульгатором Т-2 сплавляют при помешивании на водяной бане или на специальной установке, постепенно прибавляют горячую воду (90—95°C) и снова перемешивают, пока температура не снизится до 30°C. После этого основу оставляют на сутки в прохладном месте. «Консистентная эмульсия вода / вазелин» утверждена вместо жира свиного для приготовления мази серной, а также мази с калия йодидом и скипидарной. Помимо этого, для аптечного изготовления мазей рекомендованы

еще две эмульсионные основы. В состав первой из них входит 168 частей ланолина безводного, 240 частей вазелина, 72 мл воды дистиллированной. Вторая состоит из ланолина безводного, масла подсолнечного и воды дистиллированной, взятых в равных количествах. При их приготовлении вначале сплавляют липофильные компоненты, затем добавляют к ним при помешивании горячую воду. Эмульгирование продолжают до полного охлаждения основы. Срок годности этих основ составляет для первой — 15 суток, для второй — 5 суток (при температуре не выше 25°C). Для приготовления мазей с натрия сульфацилом, сульфадимезином, стрептоцидом и анестезином рекомендована основа с пентолом, содержащая 38% вазелина, 60% воды и 2% пентола. Для мази дерматоловой предложена основа, в состав которой входит 47,5% вазелина, 50% воды и 2,5% сорбитанолеата. Преимуществом ее является возможность вдвое уменьшить концентрацию дерматолола по сравнению с аналогичной мазью на вазелине. Эмульсионные основы типа «масло — вода» применяются реже, и их ассортимент значительно меньше. Обусловлено это тем, что основы этого типа при хранении легко теряют воду за счет испарения, что может привести к изменению их консистенции, а также концентрации лекарственных веществ в мазях, приготовленных на этих основах. Примером таких основ может служить основа, в состав которой входят абсорбционная основа и вода в равных количествах. Важной составной частью эмульсионных основ являются поверхностно-активные вещества (эмульгаторы), обеспечивающие их агрегативную устойчивость. В качестве таких применяются вещества ионогенного или неионогенного типа: мыла (водо- и маслорастворимые стабилизирующие соответственно эмульсии типа «масло — вода» и «вода — масло»), высокомолекулярные алифатические спирты и их производные (натрия лаурилсульфат, эмульгатор № 1, эмульсионные воски), циклические спирты и их производные (холестерин, ланолин, спирты шерстяного воска), эфиры многоатомных спиртов (производные глицерина и полиглицерина, производные сорбитана и высших жирных кислот, спены, твины, сорбитанолеат, пентол, жирсахара).

Технология приготовления мазей

Рецептура мазей в аптеках достаточно разнообразна, что обусловлено как большим ассортиментом лекарственных веществ, выписываемых в этой форме, так и применением различных основ и других вспомогательных веществ. Лекарственные вещества

в мазях находятся в окружении вязкой основы, высвобождение из которой затруднено. С увеличением дисперсности лекарственных веществ возрастает их удельная поверхность, что увеличивает поверхность контакта с кожей и слизистыми оболочками организма, а значит и биологическую доступность. Поэтому основной технологической задачей при приготовлении мазей является превращение мазевых компонентов в максимально однообразную систему, имеющую достаточную степень устойчивости, с равномерным распределением по всей ее массе лекарственных веществ. Помимо этого, консистенция мази должна обеспечивать легкость нанесения и равномерное распределение по коже или слизистой оболочке, а стабильность мази гарантировать неизменность ее состава при применении и хранении. Кроме того, к мазям предъявляются такие требования, как отсутствие механических включений, соответствие концентрации лекарственного вещества и массы мази выписанным в рецепте; микробиологическая чистота, т. е. в 1 г или в 1 мл суммарное содержание аэробных бактерий и грибов не более 100, энтеробактерий и некоторых других грамотрицательных бактерий не более 10, при условии отсутствия *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* для мазей, применяемых местно, наружно, интравагинально, для введения в полости уха, горла, носа, в дыхательные пути; не более 50 бактерий и грибов суммарно в 1 г или 1 мл при отсутствии *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* для мазей для детей до 1 года. Для мазей, вводимых в полости тела, не содержащие микроорганизмов (среднее ухо, матка, мочевого пузыря), наносимых на поврежденную слизистую (раны, ожоги, обморожения), содержащих антибиотики и другие антимикробные вещества, для глазных мазей, а также назначаемых новорожденным детям необходимым требованием является стерильность. Обычно мази готовят на основе, указанной в частных статьях. При экстемпоральном изготовлении, в случае отсутствия указания в рецепте, основу подбирают с учетом физико-химической совместимости компонентов мази. При отсутствии в рецепте точных указаний о концентрации мазей их, согласно указанию Фармакопеи, готовят с содержанием 10% лекарственного вещества, если только не имеется специальных утвержденных официальных прописей и лекарственные вещества не относятся к списку А и Б. В последнем случае указание их концентрации обязательно. Изготовление мазей в условиях аптек складывается из подготовительной работы и основных технологических стадий. В подготовительную работу входит также выяв-

ление по нормативно-технической документации состава мазей. Выбор способа приготовления той или иной мази зависит от физико-химических свойств лекарственных веществ и применяемой мазовой основы.

Подбор основы для изготовления мази осуществляют в соответствии с прописью рецепта и (или) соответствующей нормативной документацией. Перед началом работы производят *подбор вспомогательного и укупорочного материала*; подбирают банки или флаконы с натягиваемыми или навинчивающимися крышками с учетом физико-химических свойств лекарственных веществ и массы мази. Рационально отпускать мази в металлических или пластмассовых тубах. Кроме того, с учетом массы мази подбирают ступку и пестик соответствующих размеров.

Взвешивание компонентов мазовой основы осуществляют в зависимости от физико-химических свойств на специальных тарирных весах. Твердые и мягкие компоненты (вазелин, ланолин, парафин и т. п.) взвешивают на листах воценой, парафинированной или пергаментной бумаги; жидкие ингредиенты (масла, глицерин, димексид и т. п.) в предварительно тарируемую фарфоровую чашку или подставку; густые и пахучие жидкости (ихтиол, деготь и т. п.) — в углубление, сделанное в основе. Для облегчения работы с твердыми компонентами основ (парафином, маслом какао и т. п.) их предварительно измельчают с использованием мясорубок, крупных терок или специальных приспособлений для измельчения жировых основ. Желательно твердые вещества заранее выдержать в холодильнике: при этом повышается хрупкость и облегчается измельчение. В зависимости от состава основы, ее компоненты можно расплавлять в выпарительной чашке или ступке на водяной бане; растворять в воде или глицерине; смешивать с образованием эмульсии. Например, твердые основы и ПАВ сплавляют с учетом их температуры плавления, начиная с более тугоплавких компонентов. Эмульсионные основы (эмульсия консистентная, вода (вазелин), ланолин водный) плавить нельзя, так как при нагревании эмульсии расслаиваются, а вода испаряется.

Взвешивание лекарственных веществ осуществляют в зависимости от физико-химических свойств и количества — отвешивают на ручных или тарирных весах. Лекарственные вещества вво-

дят в основу в растворенном или тонкодисперсном состоянии. Это способствует повышению фармакологического эффекта мази. В зависимости от физико-химических свойств веществ и характера основы, лекарственные вещества предварительно растворяют в основе или в одном из ее компонентов (получают гомогенные мази); растворяют в минимальном количестве воды (даже если мазевая основа гидрофобна; однако, если мазь дерматологическая, не растворяют в воде резорцин, цинка сульфат); измельчают сначала по правилам измельчения порошков, а затем — в присутствии вспомогательной жидкости, близкой по свойствам к основе (лучше добавление вспомогательной жидкости производить в количестве 40—60% от массы диспергируемого вещества — правило Дерягина); сухие и густые экстракты растирают со спирто-водоглицериновой смесью (13:6).

Введение лекарственных веществ в мазевые основы. При введении лекарственных веществ в мазевые основы необходимо руководствоваться определенными правилами с учетом их физико-химических свойств:

- 1) лекарственные вещества, легкорастворимые в мазевой основе, жирах и жирных маслах, предварительно растирают с небольшим количеством масла или растворяют при нагревании на водяной бане в части основы, а затем прибавляют остальное количество ее до требуемой массы;
- 2) лекарственные вещества, легкорастворимые в воде, смешивают с основой, предварительно растворив их в минимальном количестве воды;
- 3) лекарственные вещества, нерастворимые или труднорастворимые в основах, предварительно превращают в мельчайший порошок, растирают с половинным количеством родственной основе жидкости (с вазелиновым, жирным маслом или водой) или с частью расплавленной основы, а затем прибавляют остальное количество основы до требуемой массы;
- 4) лекарственные вещества, прописанные в мазях в больших количествах (более 25%), растирают в тонкий порошок и тщательно смешивают с предварительно расплавленной основой.

Помимо перечисленных правил, существуют дополнительные указания, относящиеся к способам введения некоторых лекарственных веществ в мазевые основы:

- 1) резорцин, пирогаллол и цинка сульфат прибавляют к мазям (кроме глазных) в виде мельчайших порошков после растира-

ния их с небольшим количеством жирного или вазелинового масла, но без растворения или растирания с водой. Введение этих веществ в растворенном в воде виде (а они растворимы в воде) значительно усиливает их всасываемость, что сопровождается выраженным токсическим воздействием на организм;

- 2) сухие и густые экстракты, а также опий предварительно растирают с равным количеством спиртоводоглицериновой смеси (1:3:6);
- 3) летучие вещества вводят в состав мазей в последнюю очередь при температуре не выше 40°C;
- 4) бентонитовые смеси (основы из глинистых минералов), не применяют при изготовлении мазей с лекарственными веществами, являющимися в растворе электролитами.

Кроме того, существует еще несколько правил введения лекарственных веществ:

- 1) при использовании сплава компонентов основы или их раствора лекарственные вещества смешивают с теплой основой;
- 2) при изготовлении паст лекарственные вещества смешивают с расплавленной основой, перемешивая до полного охлаждения массы;
- 3) при эмульгировании гидрофильных жидкостей используют ланолин безводный, однако лучше использовать его в смеси с вазелином, который понижает липкость безводного ланолина и таким образом облегчает эмульгирование;
- 4) при приготовлении мази на безводной основе лекарственные вещества растворяют в минимальном количестве воды, а затем эмульгируют равной массой безводного ланолина.

Смешивание лекарственных веществ производят обычно в ступке.

Туда же добавляют частями основу, энергично перемешивая до образования однородной массы. При этом необходимо периодически 3—4 раза снимать массу целлулоидным скребком со стенок ступки и головки пестика.

Оформление паспорта письменного контроля (ППК)

Осуществляется после изготовления мази. При этом название и количество взятых ингредиентов мази записываются в порядке введения их в мазь, указывается также общее количество мази. На обороте ППК необходимо выполнить расчеты. Во-первых определяют массу каждого ингредиента прописи (т. е. лекар-

ственного вещества, основы или компонентов основы). Во-вторых, рассчитывают общую массу мази и процентное содержание в ней лекарственных веществ (в основном для мазей суспензионного, реже эмульсионного типа). В-третьих, рассчитывают количество вспомогательной жидкости для измельчения или растворения прописанных лекарственных веществ. При этом необходимо учитывать водопоглощающую способность основы и следить, чтобы количество дополнительно вводимых жидкостей не превышало норму допустимого отклонения в массе мази. Собственно изготовление мазей включает несколько последовательных стадий: плавление, растворение, диспергирование, при необходимости эмульгирование, упаковку, оформление. Кроме того, осуществляется контроль отдельных стадий (полноты растворения, однородности смешивания и т. д.), а также оценка готовой мази по технологическим показателям качества. В условиях аптеки вещества, входящие в состав мазей-сплавов, а также мазевые основы расплавляют на водяной бане в фарфоровых выпарительных чашках или с помощью лампы инфракрасного излучения. Растирание, растворение лекарственных веществ и их смешивание с мазевыми основами осуществляют в фарфоровых ступках с помощью пестика из того же материала. Фарфоровую чашку и ступку с пестиком следует подбирать соответствующей величины с учетом количества мази. Если не придерживаться этого принципа, то в процессе приготовления мази возникают некоторые затруднения.

При изготовлении большого количества мази в маленькой ступке трудно смешать ингредиенты и достигнуть однородности мази; приготовление же малого количества мази в большой ступке приводит к значительным потерям препарата.

Ступку с мазью для предохранения от попадания пыли и микроорганизмов из воздуха накрывают стеклянной или пластмассовой пластинкой.

При взвешивании мазевой основы и переносе ее в ступку обычно пользуются шпателями из нержавеющей стали, пластмассы, рога, фарфора.

В зависимости от химических свойств веществ, входящих в состав мази, и количества мази берут шпатель соответствующего размера, изготовленный из индифферентного по отношению к компонентам мази материала.

Например, при изготовлении мазей, содержащих йод, соли тяжелых металлов (соли ртути), салициловую кислоту, дубильные

и некоторые другие вещества, взаимодействующие с металлом, нельзя пользоваться металлическим шпателем.

Для очищения ступки, пестика, перенесения мази в отпускную банку используют целлулоидную пластинку.

Виды мазей

Гомогенные мази

Гомогенные мази характеризуются отсутствием межфазной поверхности раздела между лекарственными веществами и мазевой основой. По способу получения гомогенные мази могут быть подразделены на три типа: мази-сплавы, мази-растворы и экстракционные мази.

Мази-сплавы

Мази-сплавы представляют собой сочетание нескольких плавких взаиморастворимых компонентов. Обычно их готовят при наличии в прописи тугоплавких компонентов, имеющих температуру плавления выше 50°C. При наличии в прописи гидрофобных компонентов, имеющих температуру плавления менее 50°C, мази готовят смешиванием компонентов основы без их расплавления. В большинстве случаев мази-сплавы получают путем сплавления составных частей, причем в первую очередь расплавляют более тугоплавкие вещества, а потом последовательно прибавляют легкоплавкие компоненты. Жидкие ингредиенты добавляют в последнюю очередь. Мази-сплавы образуются при сплавлении жиров, восков, углеводородных продуктов, смол, высших жирных кислот, пластырей и т. д. Сплавление осуществляют на водяной бане в фарфоровых или эмалированных чашках или с помощью специального нагревателя. Полученный жидкий сплав при необходимости следует процедить сквозь марлю, ткань или другую частую сетку для удаления механических примесей. Гомогенизацию мази проводят в нагретой ступке путем перемешивания расплава с помощью пестика до полного охлаждения. После гомогенизации мази становятся мягкими, легко размазываются, так как перемешивание препятствует образованию внутренних микрокристаллических каркасов, а также выкристаллизовыванию некоторых твердых ингредиентов, придающих мази грубозернистую структуру. Кроме того, при размешивании мази приобретают рыхлую пенистую структуру вследствие инкорпорирования воздуха. В таблице 16 приведен состав некоторых мазей-сплавов.

Мази-сплавы

Состав частей	Т плавления, °С	Мазь парафиновая	Мазь восковая	Мазь спермацетовая	Мазь диалкильная	Мазь нафталианная	Мазь матлаха	Мазь воячка	Мазь дегтярная	Защитная паста ИЭР-2
Церезин	68—72	—	—	—	—	—	—	—	—	15
Парафин	50—54	10	—	—	—	18	—	—	—	20
Петролатум	60—62	—	—	—	—	12	—	—	—	—
Масло вазелиновое	80—82	40	—	—	50	—	—	—	—	65
Воск	63—65	—	1	81	—	—	10	—	—	—
Спермацет	45—54	—	—	42	—	—	—	—	—	—
Масло какао	30—34	—	—	4	—	—	—	—	—	—
Масло подсолнечное	36—38	—	3	100	—	—	—	10	—	—
Масло персиковое	40—42	—	—	7	—	—	—	—	—	—
Жир свиной	34—46	—	—	—	—	—	20	—	—	—
Канифоль	40—41	—	—	—	—	—	10	—	—	—
Пластырь свинцовый	70	—	—	—	50	—	—	5	—	—
Деготь	50—52	—	—	—	—	—	—	—	1,5	—
Нефть нафталианская	63—69	—	—	—	—	70	—	—	—	—
Мазь парафиновая	120—125	—	—	—	—	—	—	—	1,5	—

Пример

Rp.: Cerae flavi

Ceresini aa 5,0

Lanolini anhydrici 10,0

Ol. Persicorum 25,0

M. f. ung.

D. S. Мазь для рук.

В рецепте прописаны плавкие взаимно растворимые ингредиенты. Для приготовления мази в выпарительную фарфоровую чашку вначале помещают церезин (температура плавления 68—72°C) и расплавляют на водяной бане, затем добавляют воск желтый (температура плавления 63—65°C) и только после его расплавления — ланолин безводный (температура плавления 36—42°C). В последнюю очередь добавляют масло персиковое. Расплавленную смесь при необходимости процеживают через марлю, переносят в теплую ступку и перемешивают до охлаждения. Готовый препарат помещают в фарфоровую или пластмассовую банку вместимостью 50,0 г, закрывают крышкой и оформляют к отпуску этикеткой «Наружное», «Мазь», предупредительными надписями «Хранить в прохладном и защищенном от света месте». Заполняют ППК.

Пример

Rp.: Cetacei 2,0

Ol. Cacao 3,0

Cerae flavae 4,0

Lanolini anhydrici 2,0

Ol. Persicorum 50,0

M. f. ung.

D. S. Мазь для сухой кожи.

В этом примере компоненты прописи совместимы, нет веществ списков А, Б, наркотических. При проведении подготовительных работ на тарирных весах на листах пергаментной бумаги взвешивают измельченные воск, спермацет, масло какао, ланолин безводный; в тарированную подставку отвешивают персиковое масло. Собственно технология приготовления заключается в следующем: в фарфоровой чашке на водяной бане плавят воск (температура плавления 63—65°C), спермацет (температура плавления 45—54°C), масло какао (температура плавления 32—34°C). Затем добавляют ланолин безводный (температура плавления 36—42°C) и при перемешивании — персиковое масло. Получив-

шийся жидкий сплав из фарфоровой чашки переливают в теплую ступку (необходима для предотвращения застывания и выделения тугоплавких компонентов), перемешивают до охлаждения и получения мягкой однородной массы. После этого мазь переносят в отпускную тару, укупоривают, оформляют, заполняют лицевую сторону паспорта письменного контроля.

Мази-растворы

Мази-растворы содержат лекарственные вещества, растворенные в основе (например, фенилсалицилат, ментол, хлоралгидрат, анестезин). Для приготовления мази-раствора действующие вещества, растертые в тонкий порошок, смешивают с теплой (при температуре 40—50°C) мазевой основой до растворения и перемешивают до полного остывания. Надо стремиться полностью растворить вещества в основе, так как при растворении достигается их максимальное диспергирование и лучшая возможность всасывания. Если лекарственные вещества летучи (ментол, камфора, тимол, фенол кристаллический), то растворение производят в почти остывшей основе. Мази-растворы нельзя готовить в концентрации, близкой к насыщенной (во избежание выкристаллизации лекарственных веществ). Некоторые вещества, растворимые в жироподобных основах, понижают температуру плавления последних из-за образования эвтектики (насыщенной двухкомпонентной смеси, из которой оба компонента могут совместно выделяться в твердом состоянии). Для получения достаточно плотных концентрированных мазей-растворов в состав мазевых основ обычно вводят уплотняющие компоненты (ланолин, воск, церезин и т. п.). В таблице 17 представлен состав мазей-растворов.

Мази-растворы

Таблица 17

Состав частей	Т плавления, °C	Мазь камфорная 1	Мазь камфорная 2	Мазь ментоловоанестезиновая	Мазь бом-Бенге 1	Мазь бом-Бенге 2	Мазь бальзам Бенге	Мазь камфорноскипидарная	Мазь карболовая
Камфора	36—40	10	10	—	—	—	—	10	—
Парафин	50—54	10	8	—	—	7	—	10	—

Состав частей	Т плав-ления, °С	Мазь камфорная 1	Мазь камфорная 2	Мазь ментоловоанестезиновая	Мазь бом-Бенге 1	Мазь бом-Бенге 2	Мазь бальзам Бенге	Мазь камфорноскипидарная	Мазь карболовая
Ментол	32—36	—	—	0,15	3,9	—	3	—	—
Анестезин	50—57	—	—	0,25	—	—	—	—	—
Воск	63—65	—	—	—	—	—	2	—	—
Вазелин	37 50	60	54	25	68,9	65	—	20	—
Масло мятное	34—40	—	—	—	—	7,8	—	—	—
Ланолин безводный	36—42	30	28	—	—	—	—	—	—
Ланолин водный	38—40	—	—	—	—	—	9	—	—
Жир свиной	34—46	—	—	—	—	—	—	40	95
Метилсалицилат	40—44	—	—	—	20,2	20,2	3	—	—
Скипидар	42—50	—	—	—	—	—	—	20	—
Вода очищенная	80—81	—	—	—	—	—	3	—	—
Фенол	60—64	—	—	—	—	—	—	—	5

При изготовлении мазей-растворов во избежание потери времени на плавление основ и растворение лекарственных веществ целесообразно использовать заранее приготовленные концентрированные полуфабрикаты — мазевые концентраты, разбавляемые основой соответственно требованиям рецепта. Применение кон-

концентратов позволяет существенно ускорить процесс приготовления мазей, отпуск больному, повысить стабильность и удобство транспортировки. Мази-концентраты в большинстве случаев готовят по наиболее часто встречающимся прописям. В качестве основы в таких мазях можно использовать алюминия гидроксид, порошок корня алтея, полисахариды, фитостерины, бентонитовые глины, легконабухающие в воде и образующие массы мазеобразной консистенции. Для быстрого изготовления мази из концентрата необходимо добавить воду и ввести требующиеся дополнительные лекарственные вещества (если они не предусмотрены прописью концентрата).

Пример

Rp.: Unquenti camphorati 30,0

D. S. Смазывать ноги.

В этом рецепте прописана официальная мазь, состоящая из 3,0 г камфоры, 18,0 г вазелина, 9,0 г ланолина безводного. Для ее приготовления в выпарительной чашке на водяной бане расплавляют вазелин (температура плавления 37—50°C) и ланолин безводный (температура плавления 36—42°C). В теплой смеси (при температуре 45—50°C) растворяют камфору и хорошо перемешивают. Оформляют к отпуску, заполняют ППК.

Пример

Rp.: Mentholi 0,4

Unguenti camforati 20,0

M. f. ung.

D. S. Втирать в суставы.

В данном рецепте выписана мазь-раствор (так как камфора, входящая в состав мази камфорной, и ментол растворимы в основе).

При совместном измельчении эти вещества могут образовать эвтектический комплекс, не смешивающийся с основой, поэтому их необходимо растворять в основе по отдельности.

Технология изготовления: в выпарительной чашке на водяной бане сплавляют 12 г вазелина и 6 г ланолина безводного.

Далее при температуре 40—45°C в сплаве по очереди растворяют ментол и камфору, перемешивают до охлаждения.

Препарат переносят в отпускную банку, укупоривают, оформляют.

Заполняют лицевую сторону ППК.

Пример

Rp.: Gelatinae 3,0

Amyli 2,0

Liquoris Burovi 2,5 ml

Glycerini 7,5

Aquae purificatae 10 ml

M. f. ung.

D. S. Защитная мазь для рук.

В рецепте выписана мазь-раствор на гидрофильной основе, ингредиенты прописи совместимы. Для приготовления мази предварительно в фарфоровой чашке заливают желатин 8 мл воды очищенной и оставляют для набухания. После набухания в чашку отвешивают 4,0 глицерина и растворяют желатин в глицерине при нагревании на водяной бане. В другой чашке готовят крахмально-глицериновый гель: отвешивают оставшийся глицерин и осторожно нагревают на плитке. Далее в горячий глицерин при постоянном перемешивании вливают взвесь крахмала с 2 мл воды и нагревают до образования прозрачного бесцветного геля (кипятить не более 1—2 мин). После этого к горячему крахмальному гелю добавляют раствор желатина и жидкость Бурова, перемешивают. При необходимости доводят водой очищенной до 25 г. Оформляют к отпуску, заполняют ППК.

Экстракционные мази

Экстракционные мази получают путем извлечения (экстрагирования) различных растительных или животных материалов расплавленной мазевой основой или растительным маслом. Остаток, представляющий собой смесь балластных веществ, отделяют процеживанием. В некоторых случаях нерастворимый остаток в мазях оставляют. В настоящее время экстракционные мази применяют весьма редко. В основном такие мази широко применяются в гомеопатии и в зарубежной практике (мазь сушеницы топяной, мазь зверобойная, мазь эхинацеи пурпурной и др.).

Пример

Мазь сушеницы топяной готовят настаиванием на водяной бане в течение 30 мин 20 г травы сушеницы топяной в 100 г масла персикового с последующим добавлением к профильтрованной вытяжке 30 г ланолина водного. При этом в вытяжку переходят смолы и каротин, обладающие способностью стимулировать репарацию тканей кожи.

Суспензионные мази

Суспензионные (тритурационные) мази представляют собой системы, содержащие твердые порошкообразные лекарственные вещества, нерастворимые в мазовой основе и распределенные в ней по типу суспензий. В виде суспензий вводятся лекарственные вещества, которые растворяются в воде, но образуют едкие, вызывающие сильное раздражение и некроз кожи растворы — резорцин, пирогаллол, цинка сульфат, ртути дихлорид, рвотный камень (кроме глазных мазей). Предварительное растворение значительно усиливает всасываемость и может сопровождаться токсическим действием на организм. В суспендированном состоянии в мази вводят также вещества, требующие для растворения больших количеств воды (натрия тетраборат, борную кислоту). По характеру действия суспензионные мази, в том числе приготовленные на основах, легко проникающих в кожу, являются, как правило, эпидерматическими, т. е. поверхностно, локально действующими. Только в редких случаях при растворимости суспендированной фазы в водянистых секретах кожи, ран, язв или других ее повреждений или при взаимодействии нерастворимого лекарственного вещества с мазовой основой или секретами больных тканей появляется определенная возможность резорбции. Суспензионные мази приготавливаются путем тщательного растирания лекарственных веществ в мазовой основе. Отсюда их другое (устаревшее) название — «тритурационные мази». На начальном этапе приготовления мазей-суспензий нерастворимые в основе лекарственные вещества предварительно превращают в наимельчайший порошок в большинстве случаев по правилам приготовления порошков.

Однако для некоторых веществ существуют свои особенности измельчения. Так, цинка оксид и мышьяковистый ангидрид имеют черепицеобразные кристаллы, наибольшее измельчение которых достигается только в нагретой ступке.

Кислота салициловая при измельчении в сухом виде или в порошковой смеси оказывает раздражающее действие на слизистые оболочки глаз и носа.

Поэтому ее отвешивают на поверхность готовой порошковой смеси, а измельчение проводят только в присутствии жидкости, близкой по составу к основе, или с расплавленной основой.

Крахмал для приготовления дерматологических мазей и паст необходимо предварительно растереть в сухом виде и высыпать в капсулу.

Если его измельчать с частью расплавленной основы, то это приведет к растворению крахмала в расплаве вазелина и клейстеризации. Крахмал добавляют к готовой полуохлажденной массе. На втором этапе производят получение пульпы обычно методом диспергирования со вспомогательной жидкостью или частью расплавленной гидрофобной основы по правилам приготовления суспензий. Диспергирование лекарственных веществ является основной стадией при изготовлении суспензионных мазей, так как их фармакологическая активность в основном зависит от дисперсности нерастворимой фазы. Следовательно, наиболее важным технологическим моментом является возможно более тонкое измельчение твердой фазы. Так, уменьшение размеров частиц кислоты салициловой, гидрокортизона, преднизолона с 100—125 мкм до 2—10 мкм увеличивает их высвобождение из мазей в 3—4 раза. Значительная степень вязкости среды в суспензионных мазях практически исключает седиментацию твердой фазы (по закону Стокса), поэтому в этом случае не требуется применения каких-либо стабилизаторов. Диспергирование твердых лекарственных веществ проводят в присутствии компонентов, которые понижают твердость частиц, облегчают их измельчение за счет расклинивающего действия и изолируют отдельные мелкие частицы друг от друга, препятствуя их флокуляции (слипанию). Однако вязкие жидкости, каковыми являются мазевые основы, для этой цели не подходят, так как они сильно замедляют движение частиц и требуют больших усилий при растирании. Диспергирование твердой фазы обычно проводят с помощью небольшого количества растительного или минерального масла, специально добавляемого в этом случае, или же при помощи части расплавленной основы. Выбор технологии изготовления суспензионных мазей зависит от количества твердой фазы, содержание которой может варьироваться от долей процента до 50% и более. Если лекарственные вещества входят в мазь в небольших количествах (до 5%), их растирают с небольшим количеством миндального, персикового или подсолнечного масла (если мазь готовится на жировой основе), с вазелиновым маслом (если мазь готовится на углеводородной основе), с глицерином или водой (при гидрофильных основах), после чего к полученной тонкой суспензии частями примешивают основу до общей массы мази, требуемой по рецепту. Вспомогательную жидкость вводят в состав мази примерно в половинном количестве от массы твердой фазы (правило Дерягина). При больших количествах (от 5 до 25%) лекар-

ственные вещества тщательно растирают с достаточным количеством расплавленной основы (составляющей приблизительно половину массы твердой фазы), после чего примешивают остальное количество основы. Введение вспомогательной жидкости в данном случае нецелесообразно, так как это повлечет за собой разжижение мази и значительное понижение концентрации лекарственного вещества, не укладывающееся в нормы допустимых отклонений. В процессе перемешивания необходимо несколько раз снимать массу со стенок ступки и с пестика. При приготовлении мазей, содержащих суспензионные компоненты и жидкие окрашенные лекарственные вещества (например, деготь, нефть нафталанскую, ихтиол, кислоту молочную), не следует измельчать сухие лекарственные вещества в присутствии окрашенных жидкостей, так как в этом случае затрудняется контроль дисперсности частиц. Кроме того, деготь и ихтиол при измельчении с соединениями, содержащими тяжелые металлы, образуют труднорастворимые комплексы, имеющие крупные пластинчатые кристаллы, которые плохо поддаются измельчению. При приготовлении небольших количеств суспензионных мазей их готовят в заранее нагретой ступке, без предварительного расплавления основы. Мази-суспензии с содержанием порошкообразных лекарственных веществ свыше 25% называются пастами и будут рассмотрены ниже. В таблицах 18, 19 представлен состав некоторых мазей-суспензий.

Таблица 18

Мази-суспензии (количество твердой фазы менее 5%)

Состав частей	Мазь бор-ная	Мазь стреп-тоци-довая	Мазь этак-риди-новая	Мазь фура-цили-но-вая 1	Мазь фура-цили-но-вая 2	Мазь сали-цило-вая 1	Мазь сали-цило-вая 2	Мазь тебро-фено-вая	Мазь оксо-лино-вая
Вазелин	95,00	95,00	97,00	99,20	99,80	98,00	97,00	до 100,00	99,25
Масло вазели-новое	—	—	—	—	0,60	—	—	—	0,50
Теброфен	—	—	—	—	—	—	—	0,25— 5,00	—
Оксолин	—	—	—	—	—	—	—	—	0,25
Кислота-салици-ловая	—	—	—	—	—	2,00	3,00	—	—

Состав частей	Мазь борная	Мазь стрептоцидовая	Мазь этикридиновая	Мазь фурацилиновая 1	Мазь фурацилиновая 2	Мазь салициловая 1	Мазь салициловая 2	Мазь теброфеновая	Мазь оксолиновая
Фурацилин	—			0,20	0,20				
Этакридина лактат			3,00			—			
Стрептоцид	—	5,00							
Кислота борная	5,00	—			—				

Мази-сuspензии (количество твердой фазы до 25%)

Таблица 19

Состав частей	Мазь серно-дегтярная	Мазь метилурациловая	Мазь салицилово-бензойная	Мазь висмутовая	Мазь стрептоцидовая	Мазь ксероформная	Мазь дерматоловая	Мазь серная	Мазь цинковая
Деготь	5,00	—	—		—	—			—
Жир свиной	—		—	—	—	—		20	
Ланолин водный		45,00	—		—	—	—		—
Вазелин	90,00	45,00	80,00	90,00	90,00	90,00	90,00		90,00
Сера	5,00				—	—	—	10,00	—
Метилурацил		10,00			—	—			
Кислота бензойная	—		6,67		—	—			—
Кислота салициловая	—		13,33	—	—	—		—	—
Висмута нитрат основной	—			10,00	—				
Стрептоцид	—			—	10,00	—			

Состав частей	Мазь серно-дегтярная	Мазь метилурациловая	Мазь салицилово-бензойная	Мазь висмутовая	Мазь стрептоцидовая	Мазь ксероформная	Мазь дерматоловая	Мазь серная	Мазь цинковая
Ксероформ		—	—			10,00	—	—	—
Дерматол	—	—	—	—	—	—	10,00	—	—
Цинка оксид		—	—	—		—	—		10,00

Пример

Rp.: Unguenti Acidi salicylici 2% — 15,0

Streptocidi 0,4

M. D. S. Смазывать пораженные участки кожи.

Выписанные в рецепте лекарственные вещества нерастворимы в воде и вазелине и составляют около 4,5% от общей массы мази. Для приготовления мази в ступку помещают 0,3 г кислоты салициловой и 0,4 г стрептоцида, добавляют приблизительно 0,35 г масла вазелинового (12—15 капель) и тщательно перемешивают до получения тонкой однородной пульпы. Затем в 2—3 приема добавляют вазелин до получения однородной по внешнему виду мази. Оформляют к отпуску, заполняют ППК.

Пример

Rp.: Hydrargyri amidochloridi 0,5

Bismuthi submitratis

Xeroformii aa 1,0

Lanolini

Vaselini aa 10,0

M. f. ung.

D. S. При немокнущей экземе.

В состав данной мази входит три твердых вещества, нерастворимых ни в воде, ни в вазелине, поэтому полученная мазь будет суспензионного типа. Суммарное содержание плотных фаз составляет 2,5 г или около 11% общей массы мази. Это количество слишком велико, чтобы можно было использовать прием растирания порошков с вазелиновым маслом, которого понадобилось бы 1,25 г (половинное количество от массы порошков), что состав-

ляет более 7% от массы основы. Такое количество вспомогательного вещества может вызвать избыточное разжижение мази. В данном случае правильным приемом будет растирание порошков в подогретой ступке с расплавленной основой. Так как при растирании нескольких порошков следует начинать с наиболее грубодисперсного лекарственного вещества (в данном случае это ртути амидохлорид), то его помещают в ступку, нагретую до 50—60°C и тщательно растирают в присутствии 0,2—0,3 г вазелина. Затем к полученной массе прибавляют висмута нитрат основной и еще 0,4—0,6 г вазелина и продолжают растирание. В последнюю очередь в ступку вносят ксероформ, который является высокодисперсным препаратом, практически не нуждающимся в дополнительном измельчении, еще 0,5 г вазелина и перемешивают пестиком. К полученной в результате перечисленных действий однообразной массе примешивают остаток вазелина и ланолина (по смыслу рецепта — водного), перемешивают мазь до однообразной массы, время от времени снимая ее со стенок ступки и пестика скребочком. Готовую мазь переносят в отпускную тару. Заполняют паспорт письменного контроля.

Пример

Rp.: Zinci oxydi 10,0

Gelatinae 10,0

Gluceroni

Aq. destill. aa 40,0

M. f. ung.

D. S. При воспалении.

Технология приготовления данной мази заключается в следующем: окись цинка тщательно растирают примерно с 15 г глицерина в подогретой ступке.

Затем в выпарительную чашку помещают 10 г измельченного желатина медицинского, заливают 40 мл воды дистиллированной и смесь оставляют набухать, после чего добавляют оставшееся количество глицерина.

После набухания смесь при помешивании нагревают на водяной бане до полного растворения желатина. Испарившуюся воду пополняют ее добавочным количеством. Приготовленный раствор желатина при тщательном помешивании вливают в растертую с глицерином окись цинка.

Теплую мазь переносят в отпускную банку, быстро охлаждают и оформляют к отпуску.

Пример

Rp.: Hydrargyri amidochloridi

Bismuthi subnitratidis aa 1,5

Acidi borici 1,0

Lanolini anhydrici 5,0

Vaselini 15,0

M. D. S. Мазь для лица.

В данной прописи суспензионной мази содержание твердой фазы составляет 16,6%. Поэтому диспергирование лекарственных веществ проводят в предварительно подогретой ступке в присутствии примерно 2,0 г вазелина, который при нагревании превращается в жидкость. К тонкоизмельченной пульпе частями добавляют вазелин, ланолин и перемешивают до образования вязкой однородной массы. Оформляют к отпуску.

Пример

Rp.: Norsulfazoli 0,2

Dermatoli 0,5

Bismuthi subnitratidis 0,3

Lanolini anhydrici 5,0

Vaselini 20,0

M. f. ung.

D. S. Мазь на больную ногу.

В данном рецепте выписана мазь суспензионного типа на дифильной абсорбционной основе. Норсульфазол, дерматол, висмута нитрат основной нерастворимы ни в воде, ни в основе. Для измельчения веществ необходимо использовать масло вазелиновое в количестве 0,5 г, так как эта жидкость близка по свойствам к основе. Для изготовления мази по прописи в ступке растирают висмута нитрат основной, норсульфазол и дерматол (по правилам измельчения порошков), затем добавляют 0,5 г масла вазелинового и снова диспергируют порошки. При растирании дробно добавляют основу (вазелин и ланолин безводный), при этом несколько раз собирая массу со стенок ступки и с головки пестика в центр ступки с помощью целлулоидной пластинки. После проверки однородности массу оформляют к отпуску, заполняют ППК, передают на контроль.

Пример

Rp.: Streptocidi 10,0

Unguenti Zinci ad 100,0

M. f. ung.

D. S. Накладывать на голень.

В рецепте выписана мазь суспензионного типа на гидрофобной (углеводородной) основе. Стрептоцид — это вещество, нерастворимое в воде, жирах, углеводородах. Так как в прописи рецепта не указана концентрация цинковой мази, то используют официальную 10%-ную мазь. При наличии в аптеке допускается использовать готовую цинковую мазь заводского изготовления. Взвешивание мази цинковой осуществляют на листе пергаментной бумаги на тарирных весах, отвешивают 90,0 г. Технология приготовления: в теплой ступке растирают стрептоцид, добавляют примерно 5,0 мази цинковой и растирают порошок с расплавленной мазью до получения тонкой однородной массы. Затем порциями добавляют оставшуюся мазь цинковую, перемешивая и периодически снимая мазь пластинкой со стенок ступки и головки пестика в центр ступки. Готовую мазь переносят в банку, укупоривают, оформляют к отпуску.

Эмульсионные мази

Эмульсионные мази характеризуются наличием жидкой дисперсной фазы, нерастворимой в основе и распределенной в ней по типу эмульсии. Поскольку растворы не смешиваются с жировыми основами, получаемые мази представляют собой эмульсии, в которых дисперсной средой обычно является мазевая основа. В качестве дисперсной фазы могут быть как сами лекарственные вещества (водорода пероксид, линетол, глицерин, жидкость Бурова, винилин, деготь и др.), так и растворы лекарственных веществ. Кроме того, дисперсной фазой может быть металлическая ртуть (ртутно-металлические мази). Большинство мазей-эмульсий содержат эмульгаторы, благодаря которым они получают достаточно высокодисперсными и устойчивыми. Однако встречаются мази, устойчивые только благодаря высокой вязкости дисперсионной среды; в них дисперсная фаза состоит из крупных капелек. Основную группу эмульсионных мазей составляют мази типа «вода — масло».

В качестве эмульгатора при этом чаще всего применяют ланолин, который всегда вводят в основу в большем или меньшем количестве. Кроме того, эмульгирующими свойствами, но в значительно меньшей степени обладают спермацет и воск.

Небольшие количества воды (без эмульгирования) способны воспринимать и другие жировые основы. В виде водных компо-

нентов в эти мази вводят растворы протаргола, колларгола, танина, а также большинство солей алкалоидов и синтетических азотистых оснований, калия йодид, серебра нитрат и др.

Исключением являются резорцин, цинка сульфат, а также антибиотики группы пенициллина, быстроразрушающиеся в присутствии воды.

Растворение лекарственных веществ в воде обеспечивает их максимальное диспергирование, что способствует более быстрому и сильному терапевтическому действию мази.

Водорастворимые лекарственные вещества растворяют в воде, являющейся составной частью мази, а затем смешивают с основой.

При приготовлении мази на безводной основе лекарственные вещества растворяют в минимальном количестве воды. Техника приготовления эмульсионных мазей заключается в тщательном смешивании в ступке эмульгатора с водным раствором лекарственных веществ до полного его поглощения, после чего примешивают основу.

При прописывании сухих и густых экстрактов их вводят в мази после предварительного растирания с равным по массе количеством спиртоводоглицериновой смеси (1:3:6). При смешивании водных растворов лекарственных веществ с основой образуется эмульсионная система, для стабилизации которой необходимо применение эмульгатора, который располагается на межфазной поверхности и понижает запас свободной поверхностной энергии частиц.

Как уже упоминалось, в качестве эмульгаторов можно использовать некоторые основы и их компоненты, наиболее часто применяемые в аптеках. Например вазелин с 5% ланолина безводного эмульгирует не только 140% воды, но и 110% глицерина, 25% этанола; а смесь вазелина и ланолина безводного в соотношении 1:1 способна заэмульгировать 230% воды, 300% глицерина.

Достаточно часто выписываемый в мазях димексид образует эмульсионную систему с ланолином безводным в соотношении 45:100, с ланолином водным — 30:100, с консистентной эмульсионной основой — 35:100, а с вазелином — только 4:100. По сравнению с жировыми суспензионными мазями мази-эмульсии быстрее проникают в кожу, и лекарственные вещества, находясь в водной фазе, оказывают быстрое и сильное действие. Состав некоторых мазей-эмульсий представлен в таблице 20.

Мази-эмульсии

Таблица 20

Состав частей	Мазь с калия йодидом	Мазь с настойкой календулы	Мазь для внутриапечного приготовления	Мазь теофиллиновая	Мазь димедроловая 1	Мазь димедроловая 2
Вазелин	—	—	20,00	54,00	86,5	—
Масло вазелиновое	—	—	12,0	—	—	—
Масло подсолнечное	—	—	—	—	—	31,6
Ланолин безводный	135,0	—	—	—	9,5	31,6
Эмульсия консистентная	270,0	90,0	—	—	—	—
Глицерин	—	—	3,0	—	—	—
Вода очищенная	44,0	—	36,0	27,0	—	31,6
Димексид	—	—	—	10,0	—	—
Калия йодид	50,0	—	—	—	—	—
Натрия тиосульфат	1,0	—	—	—	—	—
Настойка календулы	—	1,0	—	—	—	—
Натрия цитрат	—	—	1,0	—	—	—
Анальгин	—	—	5,0	—	—	—
Теофиллин	—	—	—	10	—	—
Димедрол	—	—	—	—	5,0	5,0
Эмульгатор Т-2	—	—	14,0	9,0	—	—

Пример

Rp.: Argentl nitratis 0,1

Vinilini

Lanolini anhydrici aa 1,0

Vaselini 8,0

M. f. Ung.

D. S. Для смазывания трещин как антисептическое.

В данной прописи присутствует серебра нитрат, который является веществом, легкорастворимым в воде, поэтому он должен быть введен в мазь в виде водного раствора. Для его получения достаточно 2—3 капель воды. Растворенный серебра нитрат смешивают с ланолином, а затем с частью вазелина. После этого при-мешивают винилин (он называется также бальзамином Шостаковского) с остатком вазелина. Отпускают в опечатанном виде.

Пример

Ранее официальной являлась мазь с калия йодидом (*Unguentum Kalii iodidi*), приготавливаемая следующим образом: 50 г калия йодида и 1 г натрия тиосульфата растворяют в 44 мл воды в ступке. Затем к полученному раствору добавляют 135 г ланолина и размешивают до поглощения всей водной фазы, после чего прибавляют 270 г сала свиного или эмульсионной основы. Мазь тща-тельно перемешивают. Введение в пропись натрия тиосульфата имеет целью связывание йода, который может выделиться при хранении. В случае использования свиного жира мазь готовят *ex tempore*.

Пример

Rp.: Protargoli 1,0

Mentholi 0,2

Ephedrini hydrochloridi 0,1

Vaselini 8,0

Lanolini 2,0

M. f. ung.

D. S. При насморке.

В состав мази входят вещества, растворимые в вазелине (мен-тол), и вещества, растворимые в воде (протаргол, эфедрина гидро-хлорид). Поэтому приготовление мази начинают с растворения ментола в вазелине, для чего вазелин расплавляют и растворяют в нем ментол при температуре не выше 50°C (из-за высокой летучести ментола). Протаргол растирают в ступке с 6—8 каплями

глицерина; после этого он почти мгновенно растворяется в 4—5 каплях воды. В полученном протарголовом растворе растворяют эфедрина гидрохлорид; жидкость смешивают с ланолином и ранее приготовленной ментоло-вазелиновой мазью-раствором.

Пример

Rp.: Collargoli 1,5

Aq. destill. 0,5

Cerae flavae 1,0

Adipis suilli 9,0

M. f. ung.

D. S. При пиодермиях.

Если в рецепте прописан колларгол, его вводят в мазь в виде гидрогеля. Для этого препарат растирают с водой, а затем добавляют сплав воска со свиным салом в остывшем виде.

Пример

Rp.: Aethacridini lactatis 0.1

Vaselini

Lanolini anhydrici

Aq. destill. aa 20,0

M. f. ung.

D. S. Антисептическая мазь.

Для приготовления этой мази в прописанном количестве воды растворяют этакридина лактат, в результате чего образуется полукolloидный раствор. Далее к нему примешивают порциями сначала ланолин, а затем вазелин.

Пример

Rp.: Analgini 0,5

Tannini 2,0

Lanolini

Vaselini aa 25,0

M. D. S. Смазывать пораженную руку.

Технология приготовления мази заключается в следующем: в 7,5 мл воды растворяют 0,5 г анальгина (его растворимость 1:1,5) и 2,0 г танина (растворимость в воде 1: 3), в случае необходимости процеживают.

После этого в ступку помещают 25,0 г вазелина и смешивают его с 17,5 г ланолина безводного (70% от массы ланолина водного).

К полученной смеси в 2—3 приема добавляют раствор лекарственных веществ и тщательно эмульгируют до получения однородной массы. Эмульсионные мази типа «масло — вода» в медицинской практике применяются значительно реже.

Их получают без эмульгатора, поскольку многие основы характеризуются значительной структурной вязкостью и наличием микрокристаллического каркаса.

Тонкодиспергированная жидкая фаза, внедренная при энергичном перемешивании в массу мазевой основы, фиксируется в ней за счет высокой вязкости дисперсионной среды.

В основном такие мази представляют собой грубодисперсные водосодержащие мази (вода является непрерывной дисперсионной средой) и характеризуются охлаждающим действием.

Поэтому эмульсионные мази с водной дисперсионной средой называют кольдкремами (название пришло из косметики и образовано от английских слов «cold» — «холодный» и «cream» — «крем»).

Кремы отличаются рыхлой, сметанообразной консистенцией и малой устойчивостью.

Пример

Rp.: Cerae albae

Cetacei aa 4,0

Ol. Persicorum 28,0

Aq. destillatae 14,0

Natrii tetraboratis 0,25

Ol. Lavandulae gtt. III

M. f. ung.

D. S. Для смягчения кожи.

Мазевую основу готовят путем сплавления соответствующих ингредиентов — воска, спермацета, масла персикового.

Сплавление производят на водяной бане в фарфоровой чашке. Полученный сплав при необходимости процеживают в слегка подогретую ступку и растирают пестиком до охлаждения.

К растертому сплаву постепенно примешивают заранее приготовленную водную фазу (раствор натрия тетрабората), причем стараются взбить массу до получения рыхлой, пенообразной мази.

Для получения более устойчивой мази целесообразно через некоторое время, когда мазь застынет, перемешать ее еще раз для эмульгирования успевших коалесцировать капель. Эфирное масло лаванды прибавляют в последнюю очередь.

Комбинированные (суспензионно-эмульсионные) мази

Комбинированные мази — это наиболее сложные многокомпонентные системы, включающие одновременно лекарственные вещества, растворимые в основе, нерастворимые порошкообразные ингредиенты и водные растворы лекарственных веществ, т. е. те, в которых одновременно выписано несколько веществ с различными физико-химическими свойствами.

При изготовлении комбинированных мазей руководствуются теми же принципами, что и при приготовлении мазей более простых дисперсных систем.

Обычно их готовят по типу эмульсионных мазей с последующим введением твердой фазы или путем включения твердого нерастворимого лекарственного вещества в мазевую основу с последующим приготовлением мази-эмульсии. При добавлении твердых компонентов к готовой эмульсионной мази или при первоначальном смешивании ее с жиробразной мазевой основой частицы твердого вещества располагаются в мазевой основе рядом с каплями эмульгированной фазы.

Возможен и другой вариант: твердая фаза, обладающая гидрофильностью, смачивается сначала водной жидкостью, а затем при смешивании полученной водной суспензии с мазевой основой получают комбинированные системы — эмульсии водной суспензии в жировой среде.

В этих случаях твердые частицы оказываются включенными внутрь эмульгированных капель водной фазы, распределенных, в свою очередь, в жировой фазе. В последнем случае часто получают мази, более активные в терапевтическом отношении, чем в первом.

Пример

Rp.: Mentholi

Novocaini aa 0,1

Sol. Adrenalini hydrochloridi (1:100) gtt. X.

Zinci oxydi 0,1

Lanolini 5,0

Vaselini 15,0

M. f. ung.

D. S. Мазь для носа.

Сначала приготавливают раствор ментола в расплавленном вазелине при температуре не выше 50°C. Цинка окись помещают в теплую ступку и тщательно растирают с расплавленным вазели-

новым раствором ментола. Полученную массу разбавляют остатком вазелинового раствора ментола, после чего образовавшуюся мазь тщательно выбирают скребочком из ступки и помещают на ее край. В освобожденную ступку помещают новокаин, растворяют его в растворе адреналина гидрохлорида и к полученной жидкости примешивают вначале ланолин, а затем ранее приготовленную суспензионную мазь с цинка окисью.

Пример

Rp.: Streptocidi 1,0

Butadioni

Dimexkli aa 5,0

Lanolini anhydrici

Vaselini aa 15,0

M. D. S. Наносить на предплечье.

В состав мази входят стрептоцид и бутадиион, которые не растворяются ни в основе, ни в воде, поэтому должны вводиться в мазь в суспендированном виде. Димексид нерастворим в основе, но при смешивании с ланолином безводным и вазелином образует устойчивую эмульсию. Таким образом, по данной прописи следует готовить суспензионно-эмульсионную мазь. Для ее приготовления в ступке измельчают 1,0 г стрептоцида и 5,0 г бутадииона, добавляют 5,0 г димексида и продолжают перемешивание до получения тонкой пульпы без отдельных видимых частиц. К полученной суспензионной массе в 2—3 приема добавляют смесь ланолина безводного и вазелина и энергично перемешивают до получения внешне однородной мази.

Пример

Rp.: Ephedrini hydrochloridi 0,2

Streptocidi

Sulfadimesini

Norsulfasoli aa 1,0

Camphorae 0,2

Lanolini 5,0

Vaselini 15,0

M. D. S. Мазь для носа.

Исходя из свойств данных веществ можно утверждать, что мазь по данной прописи является комбинированной дисперсной системой. Таким образом, эфедрин гидрохлорид нужно вводить в мазь по типу эмульсии, камфору — в виде мази-раствора, сульфа-

ниламида — по правилам изготовления суспензионных мазей с содержанием твердой фазы более 5% от массы мази. Технология приготовления: камфору растворяют в 3,0—5,0 г расплавленного вазелина (при температуре не выше 50°C). Стрептоцид, сульфадимезин и норсульфазол помещают в подогретую ступку и диспергируют в присутствии 1,5—2,0 г раствора камфоры в вазелине, затем добавляют остальной вазелин, перемешивают и образовавшуюся мазь отодвигают на край ступки. На дно ступки помещают эфедрина гидрохлорид и растворяют его в нескольких каплях воды. К полученному раствору прибавляют ланолин и ранее приготовленную часть мази, массу тщательно перемешивают.

Пример

Rp.: Unguenti Sulfurati 10% — 100,0

M. D. S. Наносить на пораженные участки кожи.

Фармакопея рекомендует мазь серную готовить по прописи: 100,0 г серы осажденной и 200,0 г основы. При этом в качестве основы рекомендована консистентная эмульсия воды в вазелине. Так как мазь официальна, то, независимо от прописанной концентрации, готовить ее следует на утвержденной основе: 10,0 г серы помещают в теплую ступку и диспергируют с частью (5,0—6,0 г) эмульсионной основы, подогретой до температуры 55—60°C. Затем добавляют оставшуюся основу и мазь тщательно перемешивают.

Особенности изготовления некоторых видов мазей

Глазные мази

Глазные мази готовят в асептических условиях. Глазные мази применяют путем закладывания их на конъюнктиву под веко для дезинфекции, обезболивания, расширения или сужения зрачка, уменьшения воспалительных процессов и снижения внутриглазного давления. Поскольку конъюнктива глаза является очень нежной и ранимой слизистой оболочкой, к глазным мазям предъявляются дополнительные требования:

- 1) глазные мази не должны содержать твердых частиц с острыми краями, способными травмировать конъюнктиву, а также раздражающих веществ и концентрированных кислот;
- 2) глазные мази должны легко и самопроизвольно распределяться по слизистой оболочке.

Если врачом не обозначена основа и отсутствует утвержденная нормативно-техническая документация, в качестве основы для глазных мазей следует применять смесь из 10 частей безводного ланолина и 90 частей вазелина сорта «Для глазных мазей». Для приготовления мази компоненты сплавляют в фарфоровой чашке при нагревании на водяной бане. Расплавленную основу процеживают через несколько слоев марли и фасуют по 10 г в сухие простерилизованные банки, обвязывают пергаментной бумагой и стерилизуют при температуре 180°C в течение 30 мин или при температуре 200°C в течение 15 мин. Готовую глазную основу хранят в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C в течение 2 суток или при 3—5°C не более 30 суток. В качестве основ для глазных мазей не применяют быстропрогоркающие жиры (оказывают раздражающее действие), вазелин в чистом виде (плохо распределяется по влажной конъюнктиве), мыльные основы (оказывают раздражающее действие), желатиновые основы (являются хорошей питательной средой для микроорганизмов). Глазные мази фасуют по 10 г в сухие простерилизованные банки и укупоривают навинчиваемыми пластмассовыми крышками с простерилизованными пергаментными прокладками. Хранят в соответствии с физико-химическими свойствами веществ, входящих в их состав, при температуре не выше 25°C или в холодильнике (3—5°C), в течение 10 суток, кроме мазей пилокарпиновой 1,2%-ной и тиаминовой 0,5—1%-ной, срок хранения которых при температуре 3—5°C составляет 30 суток.

Мази, содержащие настойки растительных препаратов

Для лечения кожных заболеваний в состав мазей иногда вводят настойки валерианы, ландыша и т. д.

Пример

Rp.: Dimedroli 2,0

Tincturae Valerianae

Tincturae Convallariae aa 20 ml

Lanolini anhydrici 40,0

Unguenti Zinci 120,0

M. f. ung.

D. S. Наносить на кожу.

В данном рецепте выписана мазь комбинированного типа: цинка оксид образует мазь суспензионного типа, димедрол и настойки с основой — мазь эмульсионного типа. В случае изготав-

ления данной мази с использованием готовой цинковой мази возможно расслоение массы, так как 40 г ланолина безводного не могут эмульгировать такое же количество настоек. Поэтому в данном случае целесообразно готовить мазь цинковую из составных компонентов, а настойки эмульгировать сплавом ланолина безводного с вазелином в соотношении 1:1, эмульгирующая способность которого при этом повышается. Технология приготовления: на водяной бане в фарфоровой чашке сплавляют 40,0 ланолина безводного и 40,0 вазелина. Возможно использование 80,0 готового сплава (1:1), если таковой имеется в аптеке. В теплой ступке измельчают цинка оксид с 6,0 теплого расплава, добавляют оставшийся расплав, перемешивают и постепенно вливают заранее приготовленный раствор димедрола в настойках, эмульгируют, а затем при перемешивании добавляют остальной вазелин. Готовый препарат переносят в отпускную банку, укупоривают, оформляют ППК.

Мази, содержащие соки растений

Пример

Rp.: Sued Kalanchoes 40,0

Furazolidoni

Novocaini aa 0,25

Lanolini anhydrici 60,0

M. f. ung.

D. t. d. № 2

S. Наносить на рану.

В рецепте выписана мазь комбинированного типа, так как сок каланхоэ и новокаин образуют мазь эмульсионного типа, а фуразолидон — мазь-суспензию. При изготовлении данной мази необходимо учитывать, что сок эффективнее эмульгируется в нагретом состоянии теплым ланолином безводным. Фуразолидон перед употреблением необходимо тщательно измельчить. Технология приготовления: в теплой ступке тщательно растирают фуразолидон с несколькими каплями вазелинового масла (по правилу Дерягина — 0,25), а затем, растирая, смешивают с нагретым ланолином безводным. Сок каланхоэ отвешивают в подставку, слегка нагревают и растворяют новокаин. Небольшими порциями добавляют в ступку, тщательно смешивая с теплым ланолином до получения однородной мази. Оформляют к отпуску, заполняют ППК.

Гомеопатические мази

Гомеопатические мази представляют собой мягкую лекарственную форму для наружного применения, которая состоит из основы и равномерно распределенных в ней гомеопатических лекарственных средств. При изготовлении таких мазей используют основы главным образом природного происхождения: гидрофобные — жировые и углеводородные (ланолин, масла растительные, воск пчелиный, спермацет, вазелин, масло вазелиновое, парафин); гидрофильные — гели высокомолекулярных углеводов и белков (трагакант, агар-агар, желатин, крахмал, мед, глицерин); дисфильные — эмульсионные (типа «вода — масло» и «масло — вода»). Основа должна быть указана в частной нормативной документации. Существуют некоторые особенности приготовления гомеопатических мазей. Так, лекарственные средства смешивают с основой непосредственно или после растворения (или растирания) с небольшим количеством расплавленной основы, воды, глицерина, масла вазелинового, масла растительного или другого подходящего растворителя. При изготовлении такого рода мазей требуется строгое соблюдение температурного режима, допустимой скорости нагревания. Если в состав мази входят настойки гомеопатические в концентрации выше 5% и в качестве основы используется вазелин, то перед смешиванием с основой настойки упаривают до половины взятого количества или добавляют 5—10% ланолина безводного. Как и при изготовлении других мазей, если концентрация лекарственного вещества не указана, следует готовить мазь 10%-ную. Концентрация ядовитых и сильнодействующих веществ должна указываться обязательно. В мази гомеопатические обычно не вводятся стабилизаторы, антиоксиданты и консерванты. Однако допускается добавление консервантов, когда в качестве основы используют гели, содержащие воду, или эмульсию типа «масло — вода».

Несовместимость лекарственных веществ в мазях

Большинство мазей, отпускаемых *ex tempore*, приготавливается по апробированным или утвержденным прописям. Поэтому случаи поступления в аптеки нерациональных прописей сравнительно редки. Несовместимость в мазях может проявляться несовместимостью мазевых основ с вводимыми в них веществами или несовместимостью компонентов основ между собой. Следует помнить, что мазевые основы, которые являются полиэлектролитами, несовместимы с дегидратирующими компонентами (раство-

рами солей высокой концентрации, спиртовыми растворами, настояками), поскольку дегидратация приводит к уменьшению вязкости системы. Помимо того, пектиновые основы несовместимы с окисью цинка, альгинатовые основы — с солями кальция и тяжелых металлов, метилцеллюлоза — с танином, бентонит — с солями двух- и трехвалентных металлов. На консистенцию основ из ВМС большое влияние оказывает рН среды. Оптимальная вязкость сохраняется только в определенном интервале кислотности среды. Так, 1%-ный раствор натрий-карбоксиметилцеллюлозы имеет максимальную вязкость в пределах рН от 6 до 9. Если рН ниже 6, она быстро падает, что является следствием выпадения в осадок свободной КМЦ. При рН выше 9 вязкость также снижается, но без выпадения осадка. Такие изменения вязкости обратимы; максимальная вязкость системы может быть восстановлена после приведения рН к оптимальной величине, гарантирующей стабильность среды. Несовместимость входящих в состав мази лекарственных веществ между собой и протекающие в этом случае химические реакции в большинстве случаев проявляются визуально (изменением цвета, появлением несвойственного лекарству запаха, выделением газов из мази и т. п.). Однако изменения в химическом составе мазей могут протекать и без видимых проявлений, на что особенно нужно обращать внимание.

Хранение мазей

Мази необходимо хранить в упаковке, обеспечивающей ее стабильность в течение указанного срока годности, в прохладном, защищенном от света месте. Стабильность различных мазей зависит от многих условий — физико-химических свойств основы, чистоты ингредиентов и использованной для приготовления мази посуды, условий хранения (температуры, света, влажности и т. п.), вида тары. Менее стойкими обычно являются мази, приготовленные на эмульсионных основах, более стойкими — на минеральных и жироподобных основах. Все мази следует хранить в хорошо закупоренной таре. Для предохранения мази от расплавления в условиях жаркого климата или высокой температуры окружающего воздуха допускается прибавление к обычной основе до 10% воска, парафина или озокерита с соблюдением установленного процентного содержания лекарственных веществ в готовой мази. Срок годности мазей, изготавливаемых в аптеках, при отсутствии особых указаний составляет 10 суток. Для отдельных видов мазей устанавливают индивидуальные сроки хранения. Для увели-

чения сроков годности мазей в их состав в соответствии с Государственной фармакопеей можно вводить разрешенные к медицинскому применению консерванты. Однако при изготовлении мазей для новорожденных и детей до 1 года использование консервантов недопустимо. Сроки и условия хранения мазей должны строго соблюдаться. Перепады температуры, свет, влага оказывают неблагоприятное воздействие на качество мазей. Например, эмульсионные мази при высоких и низких температурах могут расслаиваться. В суспензионных мазях возможны процессы седиментации твердой фазы. При повышенной температуре мази, приготовленные на гелях метилцеллюлозы и натрий-карбоксиметилцеллюлозы, быстро высыхают, при этом может происходить снижение активности в них лекарственных веществ, повышение микробной контаминации и т. д.

Отпуск мазей

Мази отпускают из аптек в тубах или банках из фарфора, стекла, пластмассы вместимостью от 10,0 до 100,0 г с крышкой, а мази, содержащие летучие и пахучие вещества, — в широкогорлых банках с корковой пробкой. В соответствии с указаниями Фармакопеи упаковка должна обеспечивать стабильность мазей в течение указанного срока годности (при хранении в прохладном, защищенном от света месте). По сравнению с фарфоровыми и стеклянными банками, пластмассовая тара имеет существенные преимущества, поэтому в аптечном производстве мазей ее применяют все шире. Однако в таких банках не разрешается хранить мази, содержащие в своем составе деготь, метилсалицилат, скипидар, камфору, фенол, масла эфирные. Банки следует подбирать соответствующего объема, чтобы снизу и сверху мази, помещенной в банку, не оставалось пустого пространства. Наиболее современной и удобной упаковкой для мазей являются тубы из металла и полимерных материалов. Тубы в аптечных условиях наполняют с помощью специальных шприцевых машинок. Отпускать мази в банках без крышек («под обвязку») не рекомендуется, так как такая упаковка негигиенична и очень быстро приводит к порче мази. В любом случае под крышку или пробку необходимо подкладывать пергаментную или парафинированную бумагу. Существуют дополнительные правила отпуска для некоторых мазей. Так, при отпуске необходимо следить, чтобы мази, содержащие ртуть, йод, кислоты, дубильные вещества, не соприкасались с металлическими предметами. Мази, содержащие лекарственные ве-

щества, изменяющиеся на свету, отпускают в светонепроницаемой таре. Изготовленную мазь с помощью скребка переносят в отпускную банку. Постукивая доньшком банки о ладонь или о мягкую поверхность, добиваются полного и плотного заполнения. Край протирают чистой бумагой так, чтобы мазь не испачкала прокладку из пергамента. Баночку закрывают навинчивающейся пластмассовой или натягиваемой крышкой. После наполнения тары к банке прикрепляют этикетки или сигнатуры оранжевого или розового цвета с надписью «Мазь», «Наружное». При необходимости прикрепляют и дополнительные этикетки «Хранить в прохладном месте», «Хранить в защищенном от света месте», номер рецепта. Если в состав мази входят лекарственные вещества списка А, наклеивают дополнительно этикетку «Обращаться с осторожностью». После этого банку печатают, рецепт остается в аптеке, а больному выдается сигнатура (копия рецепта).

Контроль качества мазей

Качество мази оценивают по тем технологическим показателям, которые являются общими для всех лекарственных форм. Контроль качества мазей включает определение однородности, отклонения в массе, цвета, запаха, наличия или отсутствия механических включений, размера частиц (для суспензионных мазей). Наиболее важным специфическим показателем качества являются однородность и размер частиц лекарственных веществ в суспензионных и комбинированных мазях. До недавнего времени однородность мазей определяли органолептически. Для этого брали четыре пробы по 0,02—0,03 г, помещая их по две пробы на предметное стекло. Накрывали вторым предметным стеклом и плотно прижимали до образования пятен диаметром около 2 см. При рассмотрении полученных пятен невооруженным глазом (на расстоянии около 30 см от глаза) в трех из четырех проб не должно было обнаруживаться видимых частиц. Если частицы обнаруживались в большем числе пятен, определение проводили повторно на восьми пробах. При этом допускалось наличие видимых частиц не более чем в двух пятнах. Такая методика не отличалась совершенством и давала весьма относительное представление о дисперсности частиц. В Фармакопее до сих пор не было норм дисперсности мазей, хотя в частных статьях на отдельные мази такие нормы предусмотрены. В ГФ XI впервые введена методика определения размера частиц лекарственных веществ в мазях с помощью микроскопа. В настоящее время размер частиц лекарственных ве-

ществ в мазах определяют на биологическом микроскопе с окулярным микрометром при увеличении окуляра 15× и объектива 8×. Проба мази при этом должна быть не менее 5 г. Для оценки дисперсности мази с концентрацией веществ выше 10% мазь предварительно разбавляют соответствующей основой до 10% содержания и перемешивают, избегая измельчения частиц. В процессе определения однородности мази навеску 0,05 г помещают посередине на необработанную сторону предметного стекла. На обратной стороне стекла посередине нанесен квадрат со стороной около 15 мм и диагоналями, окрашенными карандашом по стеклу. Если мазь типа «вода — масло» имеет жировую, углеводородную или эмульсионную основу, ее окрашивают после расплавления основы 1 каплей 0,1%-ного раствора судана III, мази на гидрофильных и эмульсионных основах типа «масло — вода» — 0,15%-ного раствора метиленового синего. Полученную пробу просматривают в четырех полях зрения по диагоналям квадрата. Для анализа одного препарата проводят пять определений средней пробы. При соответствии мази стандартным требованиям в поле зрения микроскопа должны отсутствовать частицы, размер которых превышает нормы, указанные в частных статьях. Кроме того, оценка качества мазей включает еще несколько составляющих. Проводят анализ документации, т. е. проверяют, правильно ли выписан рецепт, совместимы ли ингредиенты, выполнены ли расчеты их количества. Сверяют рецепт с паспортом письменного контроля (ППК). Соответствие оформления назначению мази и свойствам ее компонентов осуществляют проверкой соответствия этикеток и надписей на основной этикетке способу применения мази и свойствам ее компонентов. При оценке качества упаковки и укупорки обращают внимание на эстетичность упаковки, оформления, герметичность (банку переворачивают), соответствие объема банки массе мази, свойств упаковки — свойствам ингредиентов мази. Проводят органолептический контроль: банку открывают, проверяют соответствие цвета и запаха мази свойствам ее компонентов. Правильно приготовленная лекарственная форма должна быть внешне однородна, консистенция должна соответствовать введенным ингредиентам, компоненты мази не должны расслаиваться. Готовый препарат не должен содержать механических включений. Для выявления отклонений в массе мази проверяют общую массу препарата, а при необходимости и концентрацию лекарственных веществ. При этом отклонение массы мази от заданной величины не должно превышать показателей, указан-

ных в нормативной документации. Если по всем перечисленным показателям мазь отвечает требованиям, то ее можно отпустить больному. Если же хотя бы по одному из пунктов препарат не отвечает нормам, необходимо исправить ошибку или приготовить мазь заново.

Пасты

Пасты — это суспензионные мази, содержащие порошкообразные лекарственные вещества в количестве свыше 25%, характеризующиеся более плотной и густой по сравнению с обычными суспензионными мазями консистенцией. При температуре человеческого тела пасты не плавятся, а лишь размягчаются, поэтому могут длительное время находиться на коже. Так как пасты характеризуются высокой вязкостью и трудно размазываются, они применяются чаще всего путем нанесения на марлю, которую прикладывают на пораженные участки кожи. Эти лекарственные формы применяются при лечении различных кожных заболеваний, а также в зубоврачебной практике. Для обеспечения высокой дисперсности и однородности смешивания действующих веществ при изготовлении паст компоненты (их в составе паст обычно несколько) помещают в теплую ступку и растирают в мельчайший порошок. После этого измельчение порошков продолжают с частью расплавленной основы (примерно с половиной от массы твердой фазы), а затем добавляют остальное количество расплавленной основы. Измельчение и смешивание нужно производить до полного охлаждения мази, так как при охлаждении резко возрастает вязкость и уменьшается возможность оседания и слипания частиц твердой фазы.

Дерматологические пасты.

Бывают лечебными и защитными. Дерматологические пасты готовят по правилам изготовления суспензионных мазей, содержащих твердую фазу в количестве более 5%, т. е. путем смешивания порошкообразных лекарственных веществ с расплавленной основой. При этом добавления жидкостей для растирания лекарственных веществ избегают, что чревато размягчением пасты. Если прописана паста без указания основы, готовят на основе цинковой пасты. Если твердые лекарственные вещества, входящие в пропись пасты, нерастворимы, их растирают в мельчайший

порошок, смешивают в нагретой ступке и постепенно добавляют расплавленную основу. При очень большом количестве входящих в состав пасты порошков может наблюдаться рассыпание смеси вследствие того, что жир перестает быть сплошной фазой и превращается в мелкие частицы, прилипающие к частицам порошка.

Пример

Rp.: Acidi salicylici subtilissimi 2,0

Zinci oxydi 25,0

Amyli 25,0

Vaselini flavi 48,0

M. f. pasta

D. S. Паста салицилово-цинковая.

Для приготовления пасты растертые в мельчайший порошок салициловую кислоту и цинка окись тщательно смешивают в нагретой фарфоровой ступке с небольшим количеством расплавленного вазелина. Затем к массе примешивают крахмал и остальное количество слегка подогретого вазелина. Массу тщательно перемешивают до получения однородной массы. Оформляют к отпуску.

Пример

Rp.: Acidi borici

Natrii tetraboratis aa 7,0

Acidi salicylici 1,4

Zinci oxydi 30,0

Talci 28,0

Hexamethylentetramini

Formalini aa 3,5

Plumbi acetatis 0,13

Glycerini 12,0

Ol. Menthae 0,3

Aquae destillatae 7,0

M. f. pasta

D. S. При нейродермите.

Технология приготовления пасты: кислоту борную, натрия тетраборат, кислоту салициловую, цинка окись, тальк, гексаметиленetetрамин и свинца ацетат, тщательно растертые в мельчайшие порошки, смешивают по правилу смешения. К полученной порошкообразной массе постепенно небольшими порциями добавляют смесь формалина, воды и глицерина и растирают до получе-

ния однородной пасты. К готовому препарату добавляют мятное масло и тщательно растирают. Оформляют к отпуску.

Зубоврачебные пасты

Зубоврачебные пасты — это смесь порошкообразных веществ, к которым добавлена жидкость до консистенции пасты. Зубные пасты представляют собой гигиеническое средство для ухода за полостью рта. Они являются разновидностью суспензионных мазей. Содержат в основном (как и зубные порошки) кальция карбонат, часто с примесью магния карбоната основного и глицерогель водный (трагакант, агар-агар и т. п.). Для улучшения запаха и вкуса к ним добавляют мятное масло, иногда другое эфирное масло и ментол. В процессе приготовления порошки вводят в пасту в тончайшем виде, чтобы при пользовании не повредить зубную эмаль. Различные порошкообразные вещества, используемые для их приготовления, склеиваются в тестообразную массу при помощи жидкостей, прописываемых *quantum satis* (*q. s.*) до получения готовой массы. Из жидкостей в состав зубо-врачебных паст входят, как правило, глицерин или гвоздичное масло. Жидкости добавляют по каплям до получения однородных масс. После изготовления массу собирают в комок и упаковывают в стеклянную банку (для предотвращения высыхания и рассыпания массы). Зубоврачебные пасты применяются в стоматологической практике для введения в полости больных зубов и пломбирования каналов. Зубоврачебные пасты готовят в небольших ступках или на толстых стеклянных пластинках при помощи узкого плоского шпателя или скальпеля.

Пример

Rp.: Acidi arsenicosi anhydrici 1,0

Novocaini 1,0

Ol. Caryophyllorum q. s.

M. f. pasta

D. S. Паста мышьяковистая.

Для приготовления пасты тщательно растертые ангидрит мышьяковистый и новокаин смешивают в ступке или на стеклянной пластинке с маслом гвоздичным, которое добавляют по 1 капле до получения густой массы. Отпускают в опечатанном виде (список А).

Пример

Rp.: Anaesthesini 0,5

Camphorae 0,3

Norsulfazoli
Streptocidi
Amidopyrini aa 0,75
M. f. pulv. Adde:
Ol. Camphorati 10% 3,0
ut fiat pasta
D. S. Для лечения пульпитов.

В данном рецепте прописана зубоврачебная паста на основе камфорного растительного масла. Для ее изготовления смесь всех порошкообразных ингредиентов тщательно растирают с камфорным маслом. При этом анестезин и камфора частично растворяются.

Суппозитории

Суппозитории (*Suppositoria*) представляют собой твердую при комнатной температуре и расплавляющуюся или растворяющуюся при температуре тела дозированную лекарственную форму. Первое упоминание о суппозиториях относится к 2600 г. до н. э. Уже в папирусе Эберса описаны суппозитории слабительные и применяемые при геморрое. Суппозитории общего действия (антиастматические, содержащие анис, мирру, мед, гусиный жир) были введены Гиппократом. Термин «суппозиторий» появился только в XVII в. Он был образован от латинского слова «*supponere*», что означает «заменять». Это связано с тем, что именно в 1650 г. были созданы мыльные суппозитории, широко используемые вместо очистительных клизм.

Классификация суппозиториев

В зависимости от строения и особенностей полостей тела суппозиториям придают различные геометрические очертания и размеры. Различают суппозитории ректальные (свечи) — *suppositoria rectalia*, вагинальные — *suppositoria vaginalia* и палочки — *bacilli*. Ректальные суппозитории вводятся в прямую кишку, вагинальные — во влагалище, палочки — в мочеиспускательный и другие каналы (шейку матки, слуховой проход, свищевые и раневые ходы). Суппозитории ректальные имеют массу от 1,1 до 4,0 г, длину от 2,5 до 4 см, максимальный диаметр — 1,5 см. Если врачом в рецепте масса не указана, то она должна составлять 3,0 г. В педиатрической практике массу свечи необходимо обязательно ука-

зывать в рецепте. Форма таких суппозиториев может быть конусовидная, цилиндрическая с заостренным концом, сигаровидная. Суппозитории вагинальные изготавливаются массой от 1,5 до 6,0 г. Если в рецепте врачом масса не указана, то она должна составлять 4,0 г. Вагинальные суппозитории могут иметь форму шарика (*globula*), яйцевидную (*ovula*), пессарии (*pessaria*) — плоского тела с закругленным концом. Палочки (*bacilli*), как правило, имеют форму цилиндра с заостренным концом. Размер их должен быть обязательно указан в рецепте, от этого зависит их масса. В большинстве случаев диаметр палочек составляет 2—5 мм, длина достигает до 12 см. Эти лекарственные формы предназначены для введения в мочеиспускательный и другие анатомические каналы, свищи и т. д. Кроме того, различают суппозитории *общего и локального действия*. Суппозитории общего действия рассчитаны на быстрое всасывание действующих веществ в кровь. Суппозитории местного действия применяют главным образом для облегчения дефекации, с целью местного воздействия лекарственного вещества на тот или иной воспалительный процесс, для снятия болей и т. д. В настоящее время вагинальные суппозитории выписывают в основном с целью местного действия — дезинфицирующего, вяжущего, прижигающего, анестезирующего, противозачаточного, а ректальные в большинстве случаев рассматривают как лекарственную форму общего действия. Последние назначают при нарушении сердечно-сосудистой деятельности, нервно-психических расстройствах и т. д. Применение в таких случаях объясняется быстротой воздействия лекарственных веществ, назначаемых в форме суппозиториев. Как известно, лекарственные вещества, всасываясь через слизистую оболочку прямой кишки, попадают в геморроидальную вену, из нее — в нижнюю полую вену и затем в общий кровоток, минуя защитный барьер печени. Считается, что по скорости действия лекарственных веществ суппозитории не только не уступают, но и в некоторых случаях даже превосходят лекарственные формы для перорального, подкожного или внутримышечного введения. Учитывая это обстоятельство, при изготовлении суппозиториев необходимо строго соблюдать правила дозировки ядовитых и сильнодействующих лекарственных веществ. Из других преимуществ суппозиториев как лекарственной формы можно отметить снижение степени и частоты аллергизирующего действия препарата, уменьшение или исчезновение побочного действия лекарственных веществ; независимость эффекта всасывания от заполнения пищевари-

ного тракта. В виде суппозиториев можно вводить вещества, имеющие неприятные органолептические свойства, а также несовместимые в других лекарственных формах.

Высокая эффективность этой лекарственной формы позволяет использовать ее в педиатрии, гериатрии, психиатрии, при поражении печени, системы пищеварительного тракта, нарушении процессов глотания, всасывания, при токсикозах беременности.

Кроме того, положительными свойствами суппозиториев являются простота и безболезненность введения препарата (ректальное введение не требует специального инструментария и проводится без нарушения целостности кожного покрова), отсутствие опасности внесения инфекции, а также возможность совмещения в суппозиториях ингредиентов с различными фармакологическими и физико-химическими свойствами, компактность, доступность для заводского и аптечного производства.

Недостатками данной лекарственной формы являются неустойчивость при хранении, трудоемкость изготовления, неудобство применения.

В настоящее время выпускается достаточно разнообразный ассортимент суппозиториев.

В виде суппозиториев возможно введение таких высокомолекулярных соединений, как инсулин и гепарин, проведение безболезненной премедикации; введение в наркоз и создание основного наркоза.

Требования, предъявляемые к суппозиториям

Необходимое качество суппозиториев обеспечивается следующими требованиями.

1. Все суппозитории, особенно ректальные и уретральные, должны обладать достаточной твердостью, позволяющей преодолеть сопротивление тканей и сфинктеров; в противном случае они деформируются и применение их становится невозможным.

2. Суппозитории, приготовленные на основах, не растворяющихся в секретах слизистых оболочек, должны плавиться при температуре не выше 37°C , причем необходимо, чтобы плавление их происходило в коротком интервале температур ($1\text{—}2^{\circ}\text{C}$). Для этих суппозиториев определяют время их полной деформации, которое должно быть не менее 3 и не более 15 мин. Время растворения суппозиториев, изготовленных на гидрофильных основах, не должно превышать 1 ч (определяют в воде).

3. Образовавшаяся после расплавления или растворения суппозиториев жидкая масса должна самопроизвольно растекаться по слизистой оболочке, образуя равномерный слой.

Это условие необходимо для обеспечения тесного контакта лекарственного вещества с тканями и его надлежащего всасывания.

4. Суппозитории должны легко отдавать включенные в них лекарственные вещества.

Это качество зависит как от свойств основы, применяемой для приготовления свечей, так и от способа введения лекарственных веществ в основу.

Легко отдают действующие вещества гидрофильные основы (кроме ПЭО), так как они способны растворяться в секретах слизистых оболочек. Из гидрофобных основ отдача лекарственных веществ происходит медленнее. При изготовлении суппозиториев необходимо помнить, что лекарственные вещества, введенные в состав этих лекарственных форм в виде водных растворов, всасываются значительно легче и местное действие оказывают быстрее, чем введенные в сухом виде.

5. Суппозитории должны иметь правильную одинаковую форму, однородную массу, определяемую визуально на срезе по отсутствию вкраплений, кусочков основы, других включений, частиц различной окраски, кристаллических блесков, наличие воздушного стержня допустимо. Отклонения в массе суппозиториев допускаются в пределах 5%. Лекарственные вещества должны быть точно дозированы (на них распространяется правило высших разовых и суточных доз для внутреннего применения веществ списка А и Б).

6. Препараты для ректального введения по микробиологической чистоте Государственной фармакопеей отнесены к категории ША, т. е. должны в 1 г или в 1 мл содержать не более 1000 аэробных бактерий и 100 грибов при отсутствии *Escherichia coli*.

Основы для суппозиториев

Суппозитории — сложная лекарственная форма, состоящая из лекарственных веществ, которые определяют лечебные свойства, и вспомогательных веществ (суппозиторной основы), обеспечивающих суппозиториям надлежащий объем, необходимую концентрацию лекарственных препаратов, нужные физико-химические свойства. В качестве суппозиторных основ применяют масло какао; жиры растительные и гидрогенизированные и их сплавы

с воском, спермацетом, обессмоленным озокеритом, твердым парафином и различными эмульгаторами; ланоль; желатинно-глицериновые и мыльно-глицериновые гели; полиэтиленоксиды и т. д. Такое разнообразие основ для суппозиториев, различие их физико-химических свойств затрудняют создание единой классификации. На сегодняшний день предложено достаточно много классификаций суппозиторных основ. Например, все основы для суппозиториев делят на жиры и жироподобные, желатинно-глицериновые, мыльно-глицериновые и другие гели, основы синтетические. Различают также еще три группы основ — водорастворимые, эмульсионные, жировые. Имеются и другие классификации основ. Однако наиболее обоснованным является разделение основ для суппозиториев, применяемых в фармацевтической практике, на две группы — гидрофобные и гидрофильные. К суппозиторным основам предъявляется ряд требований: основа должна быть твердой и пластичной при комнатной температуре, плавиться или растворяться при температуре тела, способствовать резорбции лекарственных веществ слизистыми оболочками, смешиваться с возможно большим количеством лекарственных веществ, быть химически и фармакологически индифферентной. Кроме того, основы должны легко высвобождать лекарственные вещества, не обладать раздражающим действием, быть устойчивыми по отношению к различным факторам внешней среды — свету, влаге, кислороду воздуха, микроорганизмам. Следует отметить, что эффективность суппозиториев как лекарственной формы в большой мере определяется характером используемой основы.

Гидрофобные основы

В настоящее время гидрофобные основы являются наиболее распространенными в аптечном производстве суппозиториев. К этой группе основ относятся жиры и жироподобные вещества, а также их сплавы с эмульгаторами или веществами углеводородного происхождения. Наиболее известными основами являются масло какао, основы типа витепсол (имхаузен), массупол, монолен, эстаринум, пальмкернастеарин, лазупол, ГХМ 5Т. Все они характеризуются достаточно хорошими структурно-механическими свойствами и легко высвобождают включенные в них лекарственные вещества. Основные требования, которые предъявляются к нерастворимым в воде основам, — низкая температура плавления (не выше 37°C), достаточная твердость, малый интервал между температурой плавления и застывания, достаточная вяз-

кость, физиологическая индифферентность и отсутствие резкого запаха, стойкость в процессе хранения, отсутствие взаимодействия с лекарственными веществами, способность инкорпорировать жидкости и полностью плавиться в прямой кишке в течение 10—15 мин. Классической основой для суппозиториев этой группы является масло какао.

Масло какао (Oleum Cacao, Butyrum Cacao) представляет собой растительный жир плотной консистенции, получаемый прессованием поджаренных и освобожденных от кожуры семян шоколадного дерева (произрастает в тропиках). В химическом отношении масло какао является смесью глицеридов — сложных эфиров глицерина и высших жирных кислот. До использования масла какао в качестве основы в древние времена применяли суппозитории, сформированные из жиров различных животных, меда, соков растений, растительных и животных порошков. В Средние века суппозитории готовили из смеси сала и воска, воска и мыла, из нитей шелковых и льняных тканей, пропитанных лекарственными мазями или медом. Эту лекарственную форму применяли в основном при геморрое и для борьбы с кишечными паразитами. Впервые масло какао в качестве суппозиторной основы было использовано во Франции аптекарем Антуаном Бомом в 1766 г. и с этих пор является одной из наиболее известных основ в аптечной практике. Масло какао при комнатной температуре представляет собой твердую, светло-желтого цвета хрупкую, со слабым шоколадным запахом и приятным вкусом массу. Плавится при температуре 31—36°C, превращаясь в прозрачную жидкость. Легко растворяется при взбалтывании в эфире и кипящем безводном спирте. Кислотное число не более 2,25, йодное число 32—38. Хранят в хорошо закрытых жестянках, в прохладном, защищенном от света месте. Преимуществами масла какао как основы является то, что оно совместимо с большим числом современных лекарственных веществ и обладает хорошими индифферентными в физиологическом отношении свойствами. Масло какао имеет ряд недостатков: трудно инкорпорировать воду (водные растворы); обладает полиморфизмом, т. е. после нагревания и охлаждения меняет температуру плавления, поэтому его используют только для ручного формирования или выкатывания суппозиториев. Кроме того, сравнительно легко наступающая окислительная порча продукта (свойство всех природных жиров), низкая температура плавления и застывания масла какао, а также необходимость импорта продукта ста-

ли причиной поиска новых основ для суппозиториев. Масло какао применяют для изготовления суппозиториев методами выкатывания, выливания или прессования. Кроме масла какао, из природных растительных жиров в качестве основы использовали жир коричневого японского, масла из плодов камфорного и ложнокамфорного лавров. Усовершенствование суппозиторных основ осуществлялось путем получения сплавов гидрогенизированных жиров с эмульгаторами, жироподобными веществами или углеводородными продуктами. Впервые сплав гидрогенизированных жиров с 4% парафина под названием «бутирол» предложен в 1934 г. А.Г. Босиным.

В его состав входило 40 частей масла какао, 92,08 частей свиного жира, 5,21 части желтого воска, 6,68 частей парафина, 1,05 части глицерина.

В настоящее время основа бутирол состоит из 50% гидрогенизированных жиров, 20% парафина, 30% масла какао.

Сплав гидролизованного масла хлопкового с 4—5% эмульгатора Т-2 (ГХМ 5Т) по структурно-механическим свойствам не уступает маслу какао и лишен некоторых недостатков последнего за счет содержания эмульгатора Т-2. Масло хлопковое гидрогенизированное нагревают до температуры не выше 55°C и к нему при перемешивании прибавляют эмульгатор Т-2 до получения однородной массы. Основа при комнатной температуре представляет собой светло-желтого цвета твердый продукт с температурой плавления 36,6—37°C и температурой затвердевания 29—30°C. Расплавленная масса должна быть прозрачной и не должна иметь механических загрязнений. Характеризуется исключительно высокой вязкостью при температуре плавления, превышающей вязкость известных основ в десятки раз; легко инкорпорирует водные растворы и усиливает всасывание лекарственных веществ. Эту основу (как и бутирол) рекомендуют использовать для изготовления суппозиториев с норсульфазолом, сульфадимезином, натрия сульфамидазином, натриевой солью новобиоцина и др. Суппозитории с применением основы ГХМ 5Т можно готовить как методом выливания, так и методом выкатывания. Основа ГАМ-3Т является сплавом гидролизованного арахисового масла с 3% эмульгатора Т-2. Этот сплав эмульгирует достаточно большое количество воды и водных растворов лекарственных веществ, совместим с веществами различной физико-химической природы, высвобождение лекарственных веществ из него выше, чем из масла какао. Основа химически индифферентна.

Основа *суппорин-М* (*Supporinum-M*) — еще один представитель сплавов гидрогенизированных растительных масел с эмульгаторами. Состоит из 95% масла хлопкового гидрогенизированного и 5% эмульгатора Т-2. Внешне это светло-желтого цвета, однородная, твердая при комнатной температуре масса со слабым специфическим запахом. В расплавленном состоянии масса прозрачна. Легко расплавляется, химически индифферентна, нетоксична, хорошо высвобождает лекарственные вещества, легко формируется, не раздражает прямую кишку. Температура плавления составляет 34—36°C. Рекомендуются использовать фракции растительных или животных гидрированных жиров, т. е. продукты их термической или химической переработки. Первая основа такого типа (*себувинол*) представляющая собой твердую фракцию бычьего жира, имеет существенные недостатки — быстро прогоркает, дает малопластичную суппозиторную массу. Кроме нее, предложены *ацетонорастворимые фракции гидрогенизатов говяжьего жира и пальмоядрового масла*. Это твердые продукты, к которым для получения суппозиторной основы добавляют один из эмульгаторов: 3% Т-2; 5 или 10% пропиленгликольмоностеарата; 0,5% сахароглицерида; 0,5% сахарозы дистеарата. К группе гидрофобных основ также относятся продукты направленной эстерификации спиртов и кислот, полученные полусинтетическим путем. Они характеризуются физиологической индифферентностью, хорошими структурно-механическими свойствами, оптимальным соотношением температур плавления и затвердевания, стабильностью в процессе хранения.

Основа *имхаузен* (*эстаринум*) состоит из триглицеридов лауриновой, миристиновой, пальмитиновой и стеариновой кислот, эмульгатором является моноглицериновый эфир кислоты лауриновой. Кислоты получают путем омыления кокосового и пальмового масел. Различают основу типа А, В, С, D, E, Т в зависимости от состава и физико-химических свойств. Основа имхаузен почти не имеет запаха и вкуса, белого цвета, плавится при температуре тела, образуя бесцветную или желтоватую жидкость, прогоркает медленнее, чем натуральные жиры, однако более ломкая, чем масло какао. Не образует полиморфных модификаций, хорошо эмульгирует водные растворы, быстро затвердевает.

Основа *витенсол* (*Witepsol*) имеет различные модификации и представляет собой смесь триглицеридов естественных насы-

ценных жирных кислот (главным образом лауриновой), как правило, с содержанием до 1% эфира ненасыщенной природной кислоты и многоатомного спирта. Основа совместима с большинством современных лекарственных веществ. Представляет собой белую, твердую, хрупкую, легкоплавящуюся при температуре тела массу без вкуса и запаха. Температура плавления колеблется в зависимости от марки от 33 до 39—41°C. Витепсол используется для приготовления суппозиторий современными способами (методом выливания).

Основа *новата* (*Novata*) представляет собой твердые моно-, ди- и триглицериды насыщенных жирных кислот C11, C17. В зависимости от марки имеет температуру плавления от 31 до 40°C.

Массупол — это эфир главным образом лауриновой кислоты с небольшим количеством моноэфира стеариновой кислоты и глицерина. Его температура плавления составляет 34—35°C, температура затвердевания 32,5°C. Внешне это белый, лишенный запаха, твердый при комнатной температуре продукт.

Основа *лазупол* представляет собой смесь эфиров кислоты фталевой с высшими спиртами (например, цетиловым). Температура плавления 34—37°C. Она включена в качестве основы в фармакопеи ряда зарубежных стран.

Основы *эстарам* (*Estaram*) и *суповайс* (*Supoweiss*) — полусинтетические глицериды (твердые жиры), состоящие из смеси три-, ди- и моноглицеридов природных жирных кислот. Их получают этерификацией свободных жирных кислот кокосового и (или) пальмоядрового масел с глицерином (*Estaram*) или переэтерификацией гидрогенизированных растительных масел с (без) использованием глицерина (*Supoweiss*). В зависимости от марки, температура плавления составляет от 32 до 42°C.

Основы с низкой температурой плавления предназначены в основном для изготовления суппозиторий с порошкообразными веществами, т. е. с риском седиментации веществ (например, с парацетамолом).

Основы со средней температурой плавления предназначены для изготовления вагинальных суппозиторий, основы с высокой температурой плавления — для суппозиторий с лекарственными веществами, понижающими температуру плавления.

В аптечной практике в качестве основ используют также *гидрированные растительные масла*; *гидрожир*, который получают при гидроировании хлопкового масла; разработана *основа из гидрогенизированного подсолнечного и соевого масел*.

Основу *эртикоат (Erticoat)* получают путем фракционирования и гидрогенизирования пальмоядрового и соевого масел, температура плавления составляет 35—37°C.

В промышленном производстве суппозиторийев используется *жировая основа Горьковского химико-фармацевтического завода*, в состав которой входит 30% масла какао, 49—60% гидроированного подсолнечного масла (жир кулинарный фритюрный) и 10—21% парафина. Внешне это твердая масса желтоватого цвета, жирная на ощупь, с запахом масла какао. Температура плавления 36—40°C. Заменителем масла какао являются *жиры марки Кува*. Кува-300 — это фракционированный, гидрогенизированный, парафинированный растительный жир без посторонних запахов на нелауриновой основе из растительных масел (пальмового, соевого, хлопкового и масла земляного ореха), с температурой плавления 38°C. Кува-500 представляет собой нелауриновый жир, частично фракционированный на основе пальмового масла, рафинированный, с температурой плавления 35°C.

Ланоль — смесь эфиров фталевой кислоты с высокомолекулярными спиртами кашалотового жира. Это твердая однородная воскоподобная масса белого цвета со своеобразным запахом. Температура плавления 36—37° С. Температура затвердевания не ниже 32°C. Практически нерастворим в воде, очень легко растворим в эфире, хлороформе, бензоле. На основе этого вещества разработана суппозиторная основа следующего состава: 60,0 г (80,0 г) ланоля; 20,0 г (10,0 г) гидрогенизированного жира и 20,0 г (10,0 г) парафина. Ланоль используют в основном для приготовления суппозиторийев методом выливания при промышленном изготовлении ректальных и вагинальных лекарственных форм.

Кроме перечисленных, в качестве суппозиторной основы в аптечной практике рекомендуется использовать так называемый *твердый жир типов А, В, С, Е*. Твердый жир типа А состоит на 100% из твердого жира кондитерского (без эмульгатора), жир типа В содержит 95—99% твердого жира кондитерского и 1—5% моноглицеридов кислоты стеариновой (твердых эмульгаторов Т-1

или № 1), тип С содержит до 5% эмульгатора Т-2, тип Е до 5% спиртов шерстного воска. Первый рекомендуется для изготовления суппозиториев, содержащих липофильные лекарственные вещества (например, масла, масляные растворы), а также порошкообразные лекарственные вещества (содержание до 15%). Второй применяется для изготовления суппозиториев, содержащих водорастворимые порошкообразные лекарственные вещества, а также экстракты жидкие. В педиатрической практике суппозитории рекомендуются изготавливать на основе твердого жира типа А, не содержащего эмульгатор. Несмотря на столь большое разнообразие, в настоящее время, по сути дела, не имеется ни одной основы, которая бы полностью отвечала всем современным требованиям, предъявляемым к этой группе вспомогательных веществ. Поэтому поиски новых основ продолжаются.

Гидрофильные основы

Из водорастворимых основ наиболее распространены желатинно-глицериновые и мыльно-глицериновые массы, а также полиэтиленоксиды. Главным требованием, предъявляемым к основам этой группы, является достаточно быстрое и полное растворение в секретах прямой кишки, минимальное раздражающее и прижигающее действие на слизистую оболочку. Официальная пропись *желатинно-глицериновой основы*: 1 часть желатина, 2 части воды, 5 частей глицерина. Изготовление этой основы проводят с учетом технологических стадий для растворов желатина. Желатин заливают водой и оставляют для набухания, затем добавляют глицерин и нагревают на водяной бане до растворения желатина и получения однородной прозрачной массы. Основа представляет собой упругую, легко застывающую массу, применяемую главным образом для изготовления вагинальных суппозиториев. Желатинно-глицериновая основа характеризуется довольно значительным числом несовместимостей со многими лекарственными веществами и метастабильностью. Легко подвергается высыханию и микробной порче, плесневеет. Суппозитории на этой основе готовят методом выливания. Официальная пропись *мыльно-глицериновых суппозиториев* (на 20 свечей): 60,0 глицерина; 2,6 г натрия карбоната и 5,0 г кислоты стеариновой. Основу изготавливают следующим образом: 2,6 кристаллического натрия карбоната растворяют в 60 г глицерина при нагревании на водяной бане в фарфоровой или эмалированной чашке, после чего понемногу прибавляют 5,0 г стеариновой кислоты. После выделения углекислого газа и исчезновения пены массу разливают в формы с таким

расчетом, чтобы каждый суппозиторий содержал 3 г глицерина. Основа приобретает упругую консистенцию за счет образования мыла — натрия стеарата (по 0,27 г на 1 свечу). Глицериновые свечи бесцветны, полупрозрачны, сильно гигроскопичны. Основа неиндифферентна, ее применяют в качестве слабительного средства по указанию врача. Наибольшую популярность из водорастворимых основ в фармацевтической практике приобрели различные комбинации ПЭО, характеризующиеся полной физиологической индифферентностью и хорошей растворимостью в воде. Наиболее оптимальный состав: 60% ПЭО-6000, 20% ПЭО-4000, 20% ПЭО-1500. Положительными качествами основ этого типа являются растворимость в секретах слизистых оболочек, что устраняет необходимость подбирать вещества со строго заданной температурой плавления, способность полностью отдавать действующие вещества, стойкость при хранении (ПЭО достаточно длительно сохраняются без изменения и являются неблагоприятной средой для развития микроорганизмов). Преимуществом является также возможность их использования в производстве суппозиториев методами как выливания, так и прессования, изготовления ректальных лекарственных форм с применением ПЭО в условиях жаркого климата. Полиэтиленоксиды обладают высокими показателями твердости, доступностью, отличными товарными качествами. Однако эти основы имеют и недостатки. Помимо большего числа несовместимостей (с солями серебра и ртути, бромидами, йодидами, салицилатами, многими антибиотиками и сульфаниламидами, фенолами, производными пиразола и т. д.), ПЭО медленно и не полностью растворяются, иногда вытекают, обезвоживают и прижигают слизистую оболочку, вызывают неприятные ощущения в прямой кишке.

Технология приготовления суппозиториев

Технология изготовления суппозиториев включает несколько стадий: подготовку лекарственных веществ и основы, введение лекарственных веществ и получение суппозиторной массы, дозирование, формирование суппозиториев, упаковку, оформление. Суппозитории в рецепте прописывают в основном распределительным способом: обозначают количество ингредиентов для каждого суппозитория в отдельности и указывают, какое количество таких доз следует отпустить.

Пример

Rp.: Extr. Belladonnae spissi 0,015

Tannini 0,2

Ol. Cacao q. s. ut f. Suppositoria

D. t. d. № 10

S. Вводить в прямую кишку по 1 суппозиторию 2 раза в день.

Иногда применяют другой способ прописывания: в рецепте обозначают общее количество ингредиентов и указывают, на сколько отдельных доз, т. е. на какое число суппозиториев следует разделить это количество. Этот способ в последнее время используется редко.

Пример

Rp.: Extr. Belladonnae spissi 0,15

Tannini 2,0

Ol. Cacao q. s. ut f. suppositoria № 10

D. S. Вводить в прямую кишку по 1 суппозиторию 2 раза в день.

При выписывании палочек обязательно указывают их длину и диаметр.

Пример

Rp.: Streptocidi 0,1

Ol. Cacao quantum satis

ut fiat bacillus

longitudine 6 cm

diametro (crassitudine) 3 mm

D. t. d. № 6

S. По 1 палочке в свищевой проход.

Пример

Rp.: Novocaini 0,01

OL. Cacao q. s. ut f. bacillus longitudine

4 cm et diametro 3 mm

D. t. d. № 5

S. Вводить по 1 палочке 2 раза в день.

Расчет массы для палочек осуществляют по формуле:

$$X = (D / 2)^2 \times n \times L \times d,$$

где X — масса основы, г;

D — диаметр палочки, см;

L — длина палочки, см;

d — плотность основы, г/см³;

n — количество палочек, выписанных в рецепте.

Количество основы для получения палочек можно рассчитать и по-другому. Для жировой основы:

$$X = \pi \times (D / 2)^2 \times n \times L \times 0,95 = 0,75 \times D^2 \times n \times L;$$

для желатинно-глицериновой основы:

$$X = \pi \times (D / 2)^2 \times n \times L \times 1,15 = 0,9 \times D^2 \times n \times L,$$

где D — диаметр палочки, см;

L — длина палочки, см;

n — количество палочек;

0,95 — плотность жировой основы;

1,15 — плотность желатинно-глицериновой основы.

В последнем рецепте основа является жировой. Вычисляем, что на 5 палочек ее необходимо взять 1,35 г ($0,75 \times 0,32 \times 4 \times 5$). Если бы палочки нужно было бы приготовить на желатинно-глицериновой основе, то ее следовало бы взять 1,62 г ($0,9 \times 0,32 \times 4 \times 5$).

Подготовка лекарственных веществ, основы и вспомогательного материала

Лекарственные вещества подбирают в соответствии с прописью рецепта или нормативной документацией. В последнее время в большинстве случаев, как в аптечной практике, так и в промышленности, для изготовления суппозиториев, особенно ректальных, используются нерастворимые в воде основы, а именно жиры и продукты их переработки. Если врачом в рецепте основа не указана, то берут масло какао. Масло какао и другие твердые основы измельчают с помощью терки или приспособления для измельчения твердых основ. Для облегчения этого процесса их предварительно выдерживают в холодильнике (при этом повышается хрупкость и облегчается измельчение). Ступку и пестик соответствующих размеров подбирают с учетом массы суппозиториев.

Для дозирования масла какао, перенесения его в ступку применяют двусторонние лопаточки или шпатели (металлические, фарфоровые или пластмассовые).

Следует помнить, что металлические шпатели нельзя использовать при изготовлении суппозиториев, содержащих дубильные вещества, йод и другие окислители. Для очищения ступки, пестика используют целлулоидную пластинку. Взвешивание основы

и ингредиентов производят в зависимости от физико-химических свойств на ручных или тарирных весах: основу взвешивают на листах вощенной, парафинированной или пергаментной бумаги; в углубление, сделанное в основе, кладут густые и пахучие жидкости (ихтиол, деготь и т. п.).

Введение лекарственных веществ в суппозиторные основы

Так же, как и при изготовлении мазей, существуют определенные правила введения лекарственных веществ в основы для суппозиторий. Лекарственные вещества смешивают с основой непосредственно в процессе или после растворения, растирания с несколькими каплями воды, глицерина или вазелинового масла. Жидкие ингредиенты, не содержащие летучих веществ, можно сконцентрировать. Лекарственные вещества, входящие в состав желатино-глицериновых суппозиторий, растворяют в воде или глицерине или тщательно смешивают с расплавленной основой. Термически неустойчивые вещества добавляют к полуостывшей основе перед ее выливанием в формы. Порядок введения лекарственных веществ в суппозиторную основу определяется главным образом видом основы и физико-химическими свойствами препаратов. Например, в случае использования жировых основ растворимые в них ингредиенты растворяют в основе. При этом для уплотнения основы допускается замена ее части воском или другим тугоплавким веществом. Вещества, растворимые в воде или иных индифферентных растворителях (соли алкалоидов, экстракт опия, амидопирин и т. д.), предварительно растворяют в нескольких каплях воды или другого растворителя и только после этого смешивают с жировой основой. Нерастворимые лекарственные вещества, такие как ксероформ, левомецетин, осарсол, стрептоцид и другие, если они прописаны в небольших количествах, предварительно растирают с несколькими каплями жирного масла и смешивают с основой. При больших количествах прописанных веществ, их растирают с частью расплавленной основы. Жидкие препараты (например, настойки) добавляют непосредственно к измельченной основе. Если при изготовлении суппозиторий используются водорастворимые основы, то препараты вначале растворяют в одном из компонентов основы (воде, глицерине), после чего смешивают с основой. В том случае, если медикаменты нерастворимы ни в одном из составляющих основы, их предварительно растирают с одним из жидких компонентов основы и затем примешивают к готовой основе. Кроме того, методика введе-

ния лекарственных веществ в основы во многом зависит от метода изготовления суппозиторий (см. ниже). Например, при изготовлении суппозиторий методом выкатывания медикаменты смешивают с основой после растворения с несколькими каплями воды, глицерина или парафина жидкого. В качестве пластифицирующего вещества при изготовлении суппозиторий методом выкатывания применяют ланолин безводный. Густые и жидкие вещества (например, нефть нафталанскую, ихтиол) смешивают непосредственно с суппозиторной массой. В этом случае нет необходимости добавления ланолина безводного. При выкатывании суппозиторий, если к маслу какао добавляют ментол, камфору, хлоралгидрат и другие вещества, образующие эвтектические смеси, для уплотнения суппозиторной массы применяют воск или парафин. Количество их подбирают в процессе изготовления суппозиторий, добавляя небольшими частями. При использовании метода выливания лекарственные вещества, входящие в состав желатинно-глицериновых суппозиторий, растворяют в воде или глицерине или тщательно смешивают с расплавленной основой. Следует отметить, что при изготовлении суппозиторий на длительный срок могут применяться консерванты или антиоксиданты. Однако их употребление в детских суппозиториях не желательно.

Способы изготовления суппозиторий

Существует три способа получения суппозиторий: ручное формирование (выкатывание), выливание, прессование. В аптечной практике наибольшее применение нашли два первых способа. Выбор суппозиторных основ во многом зависит от метода изготовления этих лекарственных форм. Так, для получения суппозиторий методом выкатывания используют только масло какао; выливанием — все перечисленные основы, кроме масла какао; прессованием — чаще всего бутирол, ПЭО.

Метод ручного формирования (выкатывания)

Этот метод изготовления суппозиторий трудоемок, малогигиеничен, готовые препараты чаще всего несколько различны по внешнему виду. Он может быть успешно применен лишь в тех случаях, когда суппозиторная масса обладает достаточной пластичностью. При использовании данного метода суппозиторную основу измельчают с помощью приспособления для измельчения основ.

Пример

Rp.: Extracti Belladonnae 0,1

Furacilini 0,2

Ol. Cacao 30,0

M. f. globuli № 10

D. S. По 1 шарiku 2 раза в день.

Чаще всего в аптеке имеется раствор экстракта красавки густого. При калибровке пипетки устанавливаем, что 0,1 г экстракта красавки густого соответствует 8 каплям его раствора. Растворимость фурацилина в воде составляет 1:4200, т. е. для растворения фурацилина потребуется около 840 мл воды, и, следовательно, его следует вводить в состав основы по типу суспензии. Для изготовления суппозиторий 0,2 г фурацилина растирают в ступке с 8 каплями раствора экстракта красавки густого и по частям добавляют 30,0 г измельченного масла какао. Ланолин безводный для пластификации можно не добавлять, масса и без этого получается достаточно пластичной за счет раствора экстракта густого. Полученную смесь тщательно уминают, затем взвешивают, массу указывают на рецепте и паспорте письменного контроля, переносят на стекло пилюльной машинки. С помощью дощечки, обернутой бумагой, из суппозиторной массы формируют стержень, по длине равный количеству делений резака пилюльной машинки, кратной 10. Нажимая стержнем на резак пилюльной машинки, наносят отметки, по которым стержень разрезают на 10 частей. Из полученных частей выкатывают шарики. Если же в рецепте прописаны свечи, из шариков выкатывают конусообразные свечи с помощью дощечки, наклоненной под углом 45°. Упаковывают в воощенные капсулы.

Пример

Rp.: Extr. Opii 0,015

Ichtyoli 0,1

Ol. Cacao q. s. ut f. suppositorium

D. t. d. № 4

S. По 1 суппозиторию на ночь.

В данном рецепте выписано вещество списка А (экстракт опия сухой), поэтому перед приготовлением суппозиторий проверяют его дозировку. Для приготовления суппозиторной массы на листе бумаги (бумажной капсуле), тарированном на 50-граммовых ручных весах такой же бумажной капсулой, помещаемой на противоположную чашку весов, взвешивают масло в виде стружки.

Необходимо помнить, что если врачом масса не указана, то суппозитории изготавливают массой 3 г. Таким образом, общая масса суппозитория будет равна 12 г, а масла какао для этого следует отвесить 11,54 г (из общей массы суппозитория вычитается количество лекарственных веществ). После этого на поверхности взвешенной стружки с помощью шпателя делают небольшую лунку и осторожно взвешивают в ней 0,4 г ихтиола. В отдельную чистую ступку помещают 0,05 г экстракта опия сухого и тщательно растирают с несколькими каплями спиртоводоглицериновой смеси (1:3:6). К полученной жидкости, используя пестик и скребок, постепенно примешивают масло какао с ихтиолом, причем стараются, чтобы ихтиол соприкоснулся со ступкой в последнюю очередь. Смесь подвергают тщательному и постепенно усиливающемуся уминанию и размешиванию. Ступку при этом надо прочно удерживать на месте и время от времени поворачивать вокруг оси в зависимости от местонахождения массы. Этот процесс продолжают до тех пор, пока масса не станет совершенно однообразной и не соберется на головке пестика, полностью отстав от стенок ступки. Если масса недостаточно пластична, добавляют небольшое количество безводного ланолина (0,1—0,3 г). Как уже говорилось, в обычных условиях не требуется добавления ланолина к массам, содержащим вязкие жидкости (ихтиол, нафталанская нефть, густые экстракты и т. п.). В остальных случаях добавление ланолина весьма желательно. Затем полученную массу снимают с пестика на кусок парафинированной бумаги или целлофана и путем кратковременного сжатия в руке (сквозь бумагу) превращают в шарообразный комок, который впоследствии переносят на стекло, обернутое бумагой. При помощи пилульной дощечки (также обернутой бумагой) путем выкатывания или постукивания массу превращают в ровный сплошной цилиндрический или четырехгранный брусок. Следует помнить, что при изготовлении суппозитория необходимо соблюдать санитарный режим (мыть руки перед работой, использовать чистую аппаратуру и вспомогательные материалы и т. п.), не прикасаться руками к суппозиторной массе и суппозиториям, не ронять суппозитории на пол. В случае необходимости массу придерживают с помощью парафинированной капсулы. Нужно также внимательно следить за тем, чтобы внутри приготавливаемого бруска не образовалось пустот. Если же это произошло, то полость удаляют путем постукивания по бруску дощечкой, одновременно поворачивая его. Готовый брусок укладывают на отмеченный участок пилульного

ножа и слегка прижимают дощечкой. По полученной разметке брусок разрезают на равные части при помощи тонкого скальпеля или бритвы. При этом поверхность среза должна быть совершенно однообразной; мраморная структура указывает на недостаточность выделки массы. Плохо размешанная масса должна быть подвергнута вторичному размешиванию. После этого производят выкатывание суппозиторий. Эта операция требует навыка, неудачно сделанный суппозиторий следует превратить в шарик и выкатать вновь. Изготовление шариков и палочек этим методом производят так же, как суппозиторий, с той лишь разницей, что их окончательная форма должна полностью соответствовать названию.

Метод выливания суппозиторий

Способ выливания суппозиторий более удобен, гигиеничен, позволяет получить свечи одинаковой формы. Он заключается в разливе расплавленной суппозиторной массы, находящейся на грани застывания, в специальные формы. Перед выливанием суппозиторий в формы гнезда формы смазывают, чтобы готовые препараты не прилипали. Если основа гидрофильная, то используется гидрофобная смазка (например, парафин жидкий), если же основа гидрофобная — смазка гидрофильная (например, спирт мыльный). Выливанием можно приготовить суппозитории, шарики и палочки практически на любой основе (при этом жировую основу расплавляют, желатинно-глицериновую готовят аналогично гидрофильным основам для мазей). При хорошей растворимости в основе входящих в состав суппозиторий веществ процесс приготовления сводится к выливанию расплавленной смеси в формы с последующим охлаждением. В случае, если вещества не смешиваются с основой и есть возможность их разделения в жидкой среде, дозировка может быть нарушена. Во избежание этого необходимо, чтобы консистенция расплавленной массы была достаточно густой (близкой к температуре застывания), разливание производилось по возможности быстро, желательно с перемешиванием массы, а формы немедленно охлаждались (выливают массу при этом также в предварительно охлажденные формы). Особенностью изготовления суппозиторий методом выливания является то, что при расчете основы необходимо учитывать объем гнезда формы. Обычно его выражают косвенно — массой суппозиторий, отлитых в данной форме, в виде чистой (без добавления других веществ) основы. При вычислении требуемого количества

основы для получения суппозиторий методом выливания следует помнить, что часть этого объема занимают лекарственные компоненты. Таким образом, количество основы должно быть соответственно уменьшено. Кроме того, при применении этого метода изготовления суппозиторий нужно учитывать относительную плотность основы (жировой — 0,95 г/см³, желатинно-глицериновой — 1,15 г/см³) и коэффициент замещения (E), который показывает количество лекарственного вещества, занимающего тот же объем, что и 1,0 г жировой основы с относительной плотностью 0,95 г/см³. На практике при расчете удобнее пользоваться так называемым обратным коэффициентом замещения (1/E). Последний обозначает количество жировой основы, эквивалентное по объему 1 г лекарственного вещества. Ниже (табл. 21) приведены значения E и 1/E для некоторых лекарственных веществ по И.А. Муравьеву.

**Коэффициенты замещения
для некоторых лекарственных веществ**

Таблица 21

Лекарственное вещество	Коэффициент замещения E	Обратный коэффициент замещения 1/E
Акрихин	1,59	0,63
Амидопирин	1,15	0,87
Анальгин	1,27	0,79
Анестезин	1,33	0,75
Антипирин	1,25	0,80
Апилак	1,48	0,68
Барбамил	1,81	0,55
Барбитал	1,06	0,94
Барбитал натрия	1,81	0,55
Висмута нитрат основной	4,80	0,21
Глюкоза	1,23	0,81
Дерматол	2,60	0,38
Железа лактат	1,59	0,63
Ихтиол	1,10	0,91
Кальция глюконат	2,01	0,50
Кальция лактат	1,53	0,65
Камфора	0,98	1,02
Квасцы алюминиево-калиевые	1,80	0,56
Кислота аскорбиновая	1,73	0,58
Кислота борная	1,60	0,625
Кислота винно-каменная	1,03	0,97
Кислота лимонная	1,27	0,79
Кокаина гидрохлорид	1,18	0,85

Лекарственное вещество	Коэффициент замещения Е	Обратный коэффициент замещения 1 Е
Ксероформ	4,80	0,63
Левомецетин	1,59	0,63
Листья наперстянки (порошок)	1,81	0,55
Масло касторовое	1,00	1,00
Ментол	1,09	0,92
Морфина гидрохлорид	1,18	0,85
Натрия бромид	2,22	0,45
Натрия гидрокарбонат	2,12	0,47
Новокаин	1,40	0,71
Опий в порошке	1,30	0,77
Осарсол	1,45	0,69
Папаверина гидрохлорид	1,59	0,63
Парафин	1,00	1,00
Протаргол	1,40	0,71
Резорцин	1,41	0,71
Сера осажденная	1,41	0,71
Сульфатиазол	1,61	0,62
Танин	0,90	1,10
Теofilлин	1,23	0,81
Фенобарбитал	1,40	0,71
Фенол	1,10	0,91
Фуразолидон	1,81	0,55
Хинина гидрохлорид	1,20	0,83
Хинозол	1,36	0,74
Хлоралгидрат	1,50	0,67
Цинка окись	4,00	0,25
Цинка сульфат	2,00	0,50
Эуфиллин	1,25	0,80

*Пример**Rp.: Zini oxydi 0,8**Butyrolī q. s. ut f. suppositorium**D. t. d. № 4**S. По 1 суппозиторию 3 раза в день.*

В приведенном примере цинка окись практически нерастворима в основе, поэтому ее вводят в суппозиторную массу по типу суспензии в виде сухих мельчайших порошков. Как видно из таблицы, обратный коэффициент замещения цинка окиси по жировой основе с удельным весом 0,95 равен 0,21, т. е. 0,21 г масла какао или близкого по удельному весу бутирола занимает объем,

равный объему 1 г порошкообразной цинка окиси. Чистой жировой основы для заполнения четырех гнезд формы для выливания суппозиториев, вмещающих по 3 г каждая, следовало бы взять 12 г (4×3). Однако в составе суппозиторной массы должно находиться еще 3,2 г цинка окиси ($0,8 \times 4$). Это количество медикамента займет объем весом 0,672 г ($3,2 \times 0,21$), следовательно, бутирола необходимо взять 11,328 г или 11,33 г ($12 - 0,672$). Технология приготовления заключается в следующем: бутирол в виде стружки помещают в фарфоровую чашку и расплавляют на водяной бане. Затем к расплавленной полуостывшей массе примешивают с помощью небольшого пестика тонкоизмельченный порошок цинка окиси. Полученную смесь помешивают до начала загустения, а затем, слегка обогрев носик чашки на слабом пламени, быстро разливают массу в охлажденные формы, наполняя их до краев. Формы охлаждают в холодильнике, после чего их развинчивают и вынимают суппозитории путем нажима на их основания по направлению к вершине. При изготовлении суппозиториев на желатинно-глицериновой основе ее следует брать больше, чем жировой, учитывая, что ее плотность выше жировой в 1,21 раза.

Пример

Rp.: Osarsoli 0,25

Massae gelatinosae q. s. ut f. pessarium

D. t. d. № 20

S. По 1 pessarium 2 раза в день.

Производим расчеты: объем гнезда формы вмещает 4,0 г, осарсола на 20 свечей следует взять 5,0 г, обратный заместительный коэффициент осарсола — 0,69 г/см³. Следовательно, количество основы должно быть $[4,0 \times 20 - (0,69 \times 5)] \times 1,21 = (80 - 3,45) \times 1,21 = 92,6$ г, т. е. 11,6 г (1 часть) желатина; 23,2 г (2 части) воды; 55,43 (5 частей) глицерина исходя из соотношений перечисленных веществ в данной основе. Технология приготовления суппозиториев: во взвешенную фарфоровую чашку помещают 11,6 г желатина, заливают 23,2 мл воды. Примерно через 30—45 мин к набухшему желатину прибавляют 57,8 г глицерина и нагревают на водяной бане до растворения желатина. Количество испарившейся воды при необходимости восполняют ее добавлением. Затем к теплой желатинно-глицериновой основе прибавляют при перемешивании тонкоизмельченный осарсол и разливают в формы, предварительно смазанные парафином жидким. После затвердения массы pessarii вынимают из форм, упаковывают

и оформляют. При оформлении обращают внимание на содержание в прописи лекарственного вещества списка А (используется предупредительная этикетка «Обращаться с осторожностью»). При небольшом количестве (до 5%) лекарственных веществ расчеты по замещению ими основы излишни, так как изменение объема незначительно. При выливании шариков и палочек используют соответствующие формы. Технология не отличается от выливания суппозиторияев.

Метод прессования

Метод прессования быстр, гигиеничен, удобен, пригоден для аптек, готовые суппозитории имеют хороший товарный вид. В аптечной практике этот метод используют достаточно редко (в основном для получения цилиндрических суппозиторияев). Для этого необходим специальный пресс, который состоит из цилиндра, поршня,двигающегося при помощи винта, матрицы на три формы и упора. Технология заключается в следующем: суппозиторную массу помещают в цилиндр и поршнем через каналы под давлением подают в полости матрицы. После заполнения отвинчивают упор и спрессованные суппозитории выталкивают из прессы. Расчеты требуемого количества в этом случае производят так же, как и при изготовлении суппозиторияев методом выливания. Этим способом готовят суппозитории из пластичных немарких масс на жировых основах.

Массы с водорастворимыми основами из-за их высокой упругости прессованию не поддаются.

Оформление паспорта письменного контроля (ППК)

ППК заполняется после изготовления суппозиторияев. При этом название и количество взятых ингредиентов записываются в порядке введения их в суппозитории, указывается также масса суппозиторияев, масса одного суппозитория и число доз. При изготовлении суппозиторияев методом выкатывания на обороте ППК выполняют следующие расчеты: определяют массу каждого ингредиента прописи (лекарственного вещества и масла какао); рассчитывают общую массу суппозиторияев; рассчитывают количество вспомогательной жидкости для измельчения или растворения лекарственных веществ. При этом необходимо учитывать водопоглощающую способность масла какао, а также правило, что количество дополнительно вводимых жидкостей не должно превышать норму допустимого отклонения в массе суппозиторияев. Если производство

суппозиториев осуществляется методом выливания, то на обороте ППК проводят расчеты по проверке разовых и суточных доз лекарственных веществ (наркотических, психотропных, ядовитых, сильнодействующих из списков А и Б). Кроме того, рассчитывают количество основы.

Особенности изготовления некоторых видов суппозиториев

Палочки

Палочки можно готовить методами выкатывания, выливания и прессования. Как уже отмечалось, технология их изготовления аналогична технологии других видов суппозиториев, единственное отличие заключается в расчетах количества основы. При прописывании палочек не указывают количество основы, а задают их размеры: длину и толщину (диаметр). Правила расчета количества основы, необходимой для изготовления палочек, были приведены выше.

Пессарии

Приготовление пессариев также протекает по схеме, аналогичной приготовлению свечей. Лекарственные вещества вводят в виде концентратов (растворов или суспензий). Иногда при приготовлении жировой основы вместо масла какао применяют саломас.

Суппозитории с хлоралгидратом

Назначаются в качестве успокаивающего и снотворного средства. Необходимо помнить, что жировые основы с хлоралгидратом образуют низкоплавкие эвтектики, поэтому существует предельная концентрацией хлоралгидрата, при которой суппозиторная масса еще пригодна для формования или прессования суппозиториев. При использовании в качестве основ ПЭО таких ограничений не существует, поскольку возможно применение полимеров различного молекулярного веса. Например, для получения суппозиториев с содержанием хлоралгидрата до 10% пригодны полимеры с молекулярной массой 1500, 2000 и 4000.

При увеличении содержания хлоралгидрата до 20% пригоден только полимер с молекулярной массой 4000.

Шипучие суппозитории

Шипучие суппозитории используются в качестве лекарственной формы при регулировании стула и лечении запоров. Преиму-

ществом данного вида свечей перед мыльно-глицериновыми является то, что возбуждение моторики кишечника двуокисью углерода, выделяющегося при растворении суппозитория в прямой кишке, более предпочтительно, чем химическое раздражение. В качестве газообразующих агентов используют натрия гидрокарбонат и калия битарtrat, натрия фосфат и натрия гидрокарбонат, а также некоторые другие.

Суппозитории для детей

В виде суппозитория в педиатрической практике применяют препараты анальгетико-антипиретического и спазмолитического действия, ряд гормонов, витаминов и антибиотиков, сульфаниламиды, седативные, противоаллергические, диуретические и слабительные средства.

Суппозитории с витаминами

Применение ректальных лекарственных форм с витаминами особенно актуально для пожилых и старых людей в связи с постоянным дефицитом витаминов и плохой их абсорбцией (в частности группы В). Прямая кишка является единственной областью в организме, в которой процессы всасывания могут быть усилены путем регулирования внешних условий (рН, поверхностного натяжения на границе «слизистая оболочка — лекарство», скорости кровообращения) с помощью определенных веществ.

Ректальные капсулы

Ректальные капсулы представляют собой твердые пустотелые жировые или на иной основе капсулы заданных размеров, наполненные лекарственными веществами в виде порошка, раствора, эмульсии, мази и т. д. Изготовление ректальных капсул производят отливанием расплавленной основы в специальные формы, оснащенные вынимающимися металлическими штифтами. В процессе приготовления этого вида суппозитория гнезда формы, слегка смазанные мыльным спиртом или парафином жидким в зависимости от свойств основы, наполняют расплавленной массой на 2/3 объема, после чего в них встают штифты, также смазанные соответствующей смазкой. После застывания массы штифты вынимают. В качестве основы для ректальных капсул применяют масло какао и другие жировые основы, желатинно-глицериновые смеси, содержащие 64—70% желатина и 30—35% глицерина, и т. д. В последнее время наибольшее распространение получили желатинно-глицериновые капсулы.

тиновые ректальные капсулы. Технология их изготовления заключается в том, что внутрь готовой капсулы помещают прописанное лекарственное вещество и отверстие аккуратно заливают той же массой, из которой был изготовлен корпус суппозитория. После этого масса должна быть охлаждена до состояния начинающегося загустения. Как только произошло застывание пробки, свечи готовы к применению.

Ректиоли

Ректиоли (ректальные пипетки, микроклизмы одноразового применения) состоят из твердого наконечника и капсулы из эластичной пластмассы, в которой находится необходимая доза лекарства в жидком состоянии. В процессе использования при легком надавливании на капсулу ее содержимое выливается через отверстие в наконечнике в прямую кишку. Эти лекарственные формы могут храниться длительное время без строгого соблюдения температурного режима, являются более гигиеничными, чем обычные суппозитории. Преимуществом является также то, что лекарственные вещества, вводимые в данном случае в виде раствора, эмульсии или тонкой суспензии, будут оказывать более быстрое действие, чем при введении в форме свечей, которые дают эффект только после расплавления.

Суппозитории гомеопатические

Суппозитории гомеопатические представляют собой твердые при комнатной температуре и расплавляющиеся при температуре тела дозированные лекарственные формы, применяемые для введения в полости тела. Особенностью является то, что они состоят из гомеопатических лекарственных средств, равномерно распределенных в суппозиторной основе. К гомеопатическим суппозиториям предъявляется ряд требований: масса одного суппозитория для детей должна быть около 1 г, для взрослых — около 2 г; отклонение в массе не должно превышать $\pm 10\%$. В качестве основ для изготовления этого вида суппозиториях обычно применяют масло какао и гидрогенизированные жиры (твердый жир типов А и В, основа для суппозиториях «Суппорин-М»). Если используются другие основы, то необходимо убедиться, что они разрешены для применения в гомеопатии. Гомеопатические лекарственные средства (настойки матричные, разведения, тритурации) вводят в основу, соблюдая соотношение 1:10. Лекарственные вещества, как правило, смешивают с основой непосредственно после растворения (или растирания) с небольшим количеством расплавленной

основы, воды, спиртоводноглицериновой смеси (1:3:6), масла вазелинового или другого подходящего растворителя. Если действующее вещество термолабильно, то его добавляют к основе непосредственно перед формированием суппозиториев. В суппозитории гомеопатические стабилизаторы обычно не вводятся, однако допускается добавление декстрина, целлюлозы или меда. Гомеопатические свечи изготавливают способом выкатывания или выливания. При использовании способа выкатывания в качестве связывающего вещества обычно применяют ланолин безводный.

Несовместимость лекарственных веществ в суппозиториях

Случаи несовместимости лекарственных веществ в суппозиториях достаточно редки, но все же иногда имеют место.

Пример

Rp.: Iodi 0,05

Kalii iodidi 0,1

Zinci oxydi 0,5

Ichthyoli 0,1

Buturi Cacao q. s.

M. f. suppositorium.

D. t. d. № 10

S. По 1 суппозиторию 3 раза в день.

В сданной прописи при взаимодействии йода с ихтиолом протекает окислительно-восстановительная реакция, вследствие чего суппозиторная масса приобретает темную окраску.

Хранение суппозиториев

Суппозитории необходимо хранить в прохладном и сухом месте (во избежание размножения микроорганизмов, изменения консистенции). Необходимо помнить, что жировые основы (особенно содержащие водные растворы) прогорают и оказывают раздражающее действие, а желатинно-глицериновые массы легко плесневеют и заселяются микробами, поэтому при их приготовлении следует особенно тщательно соблюдать гигиенические правила.

Отпуск суппозиториев

Готовые суппозитории упаковывают. Упаковка зависит от основы и вида суппозиториев. Суппозитории, изготовленные на жировых основах, после изготовления упаковывают в целлофан,

фольгу или завертывают в тонкую пергаментную бумагу; на глицериновых основах — в кусочки воощаной или парафинированной бумаги, алюминиевую фольгу. Шарики и пессарии на желатинно-глицериновой основе не заворачивают, а помещают в специальные гофрированные колпачки. Затем их укладывают в отпускные картонные коробки с гнездами для отдельных суппозиторий и шариков. Палочки помещают между складками гофрированной бумаги, вложенной в картонную коробку, и сверху закрывают кусочком пергамента. Основная этикетка при отпуске суппозиторий — «Наружное». Суппозитории, содержащие лекарственные вещества списка А, оформляют дополнительно (согласно приказу наклеивают дополнительно этикетку «Обращаться с осторожностью»). Коробку печатают, рецепт остается в аптеке, больному выдается сигнатура (копия рецепта).

Контроль качества суппозиторий

Оценку качества суппозиторий проводят в соответствии с требованиями, предъявляемыми к ним ГФ XI. Суппозитории должны иметь правильную одинаковую форму, однородную консистенцию и достаточную твердость, обеспечивающую удобство применения, соответствие цвета, запаха свойствам ингредиентов. Однородность консистенции определяют визуально на срезе по отсутствию вкраплений, блесток или кусочков основы. Допустимо наличие воздушного стержня или воронкообразного углубления. Отклонения в массе суппозиторий допускаются в пределах $\pm 5\%$. Среднюю массу одного суппозитория определяют взвешиванием 10 суппозиторий с последующим делением полученной цифры на 10. Для суппозиторий, изготовленных на основах, не растворяющихся в секретах слизистых оболочек (в основном на жировых основах), определяют время полной деформации, т. е. время, с которого начинается терапевтическое действие заключенного в суппозиторную массу лекарственного вещества. Его измеряют при помощи специального прибора, нормальные показатели находятся в пределах 3—15 мин. В заключение проводят анализ документации (правильность выписывания рецепта, совместимость ингредиентов, проверку расчетов количества лекарственных веществ и основы); проверяют соответствие этикеток и надписей на основной этикетке способу применения суппозиторий, соответствие предупредительных этикеток свойствам ингредиентов и условиям хранения; оценивают качество упаковки (тщательность и аккуратность упаковки каждого суппозитория,

отсутствие деформации суппозиториев при упаковке, соответствие количества суппозиториев емкости коробки). Для суппозиториев, изготовленных в заводских условиях определяют температуру плавления. Проводят два определения; в норме температура плавления не должна быть выше 37°C, а расхождение между двумя определениями не должно превышать 1 С. Кроме того, для суппозиториев, растворяющихся в полостях организма (на гидрофильных основах), проводят определение времени растворения. Для этого один суппозиторий помещают на дно сосуда вместимостью 200 мл, содержащего 50 мл воды с температурой 36—38°C. Через каждые 5 мин сосуд взбалтывают так, чтобы жидкость и проба приобрели вращательное движение. В норме суппозиторий должен раствориться в течение 1 ч. Если по всем показателям суппозитории соответствуют требованиям нормативной документации, их можно отпустить. Если хотя бы по одному из показателей суппозитории не отвечают требованиям, следует исправить ошибку или приготовить их заново.

Пилюли

Пилюли (*pilulae*) представляют собой дозированную лекарственную форму для внутреннего употребления в виде шариков (от лат. *pila* — «мяч») массой от 0,1 до 0,5 г, приготовленных из однородной пластичной массы. Наиболее оптимальная масса пилюль — 0,2 г. Пилюли широко применялись еще в древности. Они описаны в египетских папирусах, в трудах Авиценны. В рецептуре современных аптек пилюли составляют от 1 до 3% и находят применение в связи с некоторыми их положительными сторонами по сравнению с другими лекарственными формами. К ним относятся возможность сочетания различных по своему агрегатному состоянию лекарственных веществ, удобство приема, обусловленное их шарообразной формой и небольшим объемом, точность дозирования лекарственных веществ и их широкая индивидуализация. Возможна маскировка запаха, вкуса лекарственных веществ, локализация места их действия за счет покрытия пилюль оболочкой, а также компактность, удобство транспортировки. В желудочно-кишечном тракте пилюли подвергаются воздействию пищеварительных соков, в результате чего медленно растворяются или распадаются с высвобождением включенных в них лекарственных веществ, которые оказывают местное или

резорбтивное действие. При этом не создается их высоких концентраций, что дает возможность назначать в пилюлях вещества, обладающие местным раздражающим действием (например, йод). Назначают пилюли в основном при хронических заболеваниях, требующих проведения продолжительного курса лечения, а также для обеспечения дюрантного, т. е. относительно слабого, но более длительного лечебного действия. Недостатками пилюль являются сложность состава и связанная с ним возможность нежелательного взаимодействия между ингредиентами и, следовательно, ослабление или полная потеря лечебного действия; относительная длительность изготовления, необходимость использования специальной аппаратуры и вспомогательных веществ, а также негигиеничность производства (ручное формирование); невозможность использования пилюль для оказания неотложной помощи; неустойчивость при хранении (пилюли достаточно быстро высыхают, подвергаются разложению под влиянием действия микроорганизмов). Особенностью аптечного приготовления пилюль является то, что фармацевту чаще всего предоставляется право подбора вспомогательных веществ, необходимых для образования пилюльной массы.

Требования, предъявляемые к пилюлям

К пилюлям предъявляют следующие требования: они должны иметь правильную шарообразную форму, не изменяющуюся при хранении; поверхность пилюль должна быть сухой и гладкой; пилюльная масса в разрезе — однородной, без блесков и вкраплений. Содержащиеся в них лекарственные вещества должны быть точно дозированы. Регламентируется также минимальная (0,1 г) и максимальная (0,5 г) масса пилюль. Пилюли массой менее 0,1 г называются гранулами, более 0,5 г — болюсами. Болюсы применяются преимущественно в ветеринарной фармации, а гранулы в гомеопатии.

Если врач в рецепте массу пилюль не указал, то средней (или оптимальной) массой считают 0,2 г. Отклонения в массе не должны превышать 5%.

Диаметр пилюль, как правило, составляет от 3 до 6 мм.

Одним из важнейших требований к пилюлям является их распадаемость.

Пилюли должны распадаться в желудке, за исключением тех, которые специально предназначены для оказания действия в кишечнике.

Вспомогательные вещества, используемые при изготовлении пилюль

Пилюли — это сложная лекарственная форма, состоящая из лекарственных препаратов, являющихся носителями лечебных свойств, и вспомогательных веществ, способствующих их формированию. Их соотношение в массе пилюль колеблется от 1:1 до 1:5. В аптечной практике наиболее часто готовят пилюли с солями алкалоидов и йодом. Прописывание пилюль с гидрофобными жидкостями имеет место крайне редко. Вспомогательные вещества служат для образования исходной пластичной массы надлежащего объема. Обычно они не обладают всеми необходимыми свойствами пластичных масс, но являются носителями их отдельных элементарных свойств (например, текучести, лиофильности, твердости и др.). Внося в пилюльную массу те или иные недостающие ей свойства, вспомогательные вещества способствуют ее пластификации. Однако не следует забывать, что в качестве вспомогательных могут применяться только такие вещества, которые не вступают во взаимодействие между собой и с лекарственными веществами, т. е. не изменяют лечебного действия и не препятствуют распадению пилюль в организме. Различают следующие группы вспомогательных веществ.

1. *Консистентные вспомогательные вещества*, придающие пилюлям необходимую массу, объем и пластические свойства. Они представлены измельченными порошками корня солодкового, горечавки, одуванчика, белой и бентонитовой глинами или их смесями (для пилюль с окислителями), тростниковым и молочным сахаром, декстрином, крахмалом пшеничным (применяется преимущественно в сочетании с пшеничной мукой).

2. *Склеивающие вещества* связывают входящие в состав пилюльной массы ингредиенты и обеспечивают ей нужную вязкость и эластичность.

К ним относятся растительные экстракты (корня солодки, одуванчика), мед, мельчайший порошок плодов шиповника, безводный ланолин.

3. *Жидкости, препятствующие высыханию пилюльной массы*: вода дистиллированная, вода глицериновая, вода сахарная, спирт этиловый.

Указанное деление весьма относительно, поскольку некоторые вспомогательные вещества могут иметь смешанный характер. Например, мука содержит сильно гидрофильную, способную к набуханию клейковину и одновременно слабогидрофильный при комнатной температуре крахмал, который будет выполнять роль уплотняющего вещества и уменьшать высокую упругость клейковины.

Это также относится и к растительным порошкам, так как они, наряду с веществами, образующими клейкие и вязкие растворы (пектины, слизи), содержат много нерастворимых и ненабухающих частиц, которые являются типичными пластификаторами.

В процессе производства пилюль не следует применять в качестве вспомогательных веществ воск и вазелин, так как получаемые при этом лекарственные формы обладают плохой распадаемостью.

Ниже приведены характеристики некоторых вспомогательных веществ.

Вода входит практически во все пилюльные массы в качестве пластификатора или растворителя лекарственных веществ. Однако ее применение в некоторых случаях нежелательно. Например, при содержании в пилюлях сердечных гликозидов в присутствии воды возможен их гидролиз и разложение под действием ферментов. Кроме того, не рекомендуется добавление воды к гигроскопичным веществам (натрия бромиду и др.), так как пилюльная масса при этом расплывается.

С такими веществами, как глина белая, бентонит, вода образует пластичную пилюльную массу, которая быстро распадается после испарения воды.

В этих случаях применяют воду глицериновую (смесь глицерина и воды в соотношении 1:1), при добавлении которой пилюльная масса не высыхает за счет гигроскопичности глицерина.

Спирт этиловый применяют для приготовления пилюльных масс, содержащих смолы, поскольку последние в воде не растворяются. Спирт следует добавлять понемногу с осторожностью, в противном случае пилюльная масса может стать слишком жидкой и потерять свои пластические свойства.

Глицерин в виде глицериновой воды, которая не только является хорошим пластификатором, но и предотвращает преждевре-

менное высыхание пилюльной массы, применяется, если пилюльная масса, включает много твердых компонентов.

Сироп сахарный представляет собой трудновысыхающую жидкость, при использовании которой в технологическом процессе пилюли сохраняются достаточно длительное время.

Мед является концентрированным раствором фруктозы и глюкозы высокой вязкости; он повышает пластичность пилюльной массы и как гигроскопическое вещество замедляет ее высыхание. Кроме того, мед препятствует окислению закиси железа в случае приготовления пилюль с железа карбонатом.

Экстракты густые (корня солодки, валерианы, полыни) — это концентрированные, клейкие, вязкие, трудновысыхающие сиропообразные жидкости. Они содержат большое количество сахаров и декстрина. Максимальной степенью фармакологической индифферентности обладает *экстракт корня солодки* за счет присутствия сапонина (обеспечивает эмульгирующую способность). Густой солодковый экстракт — высоковязкая гигроскопическая жидкость, хорошо пластифицирующая пилюльные массы и замедляющая одновременно их высыхание.

Сухой солодковый экстракт является также хорошим пластифицирующим веществом, но требует добавления глицерина или глицериновой воды. Почти все лекарственные вещества (жидкие, густые и сухие) удастся превратить в пилюльные массы с помощью экстрактов солодки. При этом, однако, необходимо обязательно добавлять порошок корня, иначе пилюли плохо распадаются.

Отрицательным качеством экстракта корня солодки является несовместимость кислоты глицирризиновой с солями хинина и кальция (образуются нерастворимые соединения).

Также представляют собой хорошие связывающие вещества *экстракты густые одуванчика и полыни*, пригодные для многих пилюльных масс.

Водные растворы *декстрина* обладают высокой вязкостью и большой склеивающей способностью, благодаря чему с помощью этого вещества можно получать хорошие пилюльные массы. Кроме того, декстрин можно использовать как эмульгатор для жидких лекарственных веществ, не смешивающихся с водой.

Камеди аравийская и абрикосовая образуют вязкие растворы; лиофильные и склеивающие свойства их выражены еще больше, чем у декстрина. Поэтому после высыхания камеди придают пилюльной массе значительную твердость. Обладая сильной способностью связывать воду, они могут применяться в виде порошка для излишне разбавленных масс. Обычно эти вещества применяют в виде растворов (в соотношении 1:2), приготавливаемых по мере надобности, а также в качестве эмульгаторов в пилюлях, содержащих гидрофобные жидкости. Однако камеди имеют и недостатки (вследствие выраженных окисляющих свойств их нельзя использовать в пилюльных массах, содержащих опий и его алкалоиды, гваякол, апоморфин). Кроме того, в процессе использования камедей необходимо учитывать, что они увеличивают время распадаемости пилюль.

К твердым вспомогательным веществам, используемым в технологии пилюль, предъявляется ряд требований. Они должны иметь гидрофильные свойства, хорошо набухать и мало растворяться в воде.

Сахар молочный (Saccharum lactis) — кристаллический порошок белого цвета, слабосладкого вкуса, хорошо растворимый в воде. Обладает, в отличие от сахарозы, невысокой гигроскопичностью, а также плотностью (1,52 г/см³), близкой по величине к плотности большинства алкалоидов.

Сахар свекловичный и глюкоза хорошо растворимы в воде и могут с успехом применяться в виде сиропов, а также в виде крахмально-сахарной смеси, состоящей из 1 части крахмала, 3 частей сахара молочного или свекловичного и 3 частей глюкозы. Эту смесь используют в основном для изготовления пилюль с солями алкалоидов, так как с экстрактивными веществами растительных порошков и экстрактов они образуют плохо растворимые в воде соединения.

Помимо этого, растительные порошки и экстракты обладают способностью адсорбировать многие азотсодержащие основания, которые очень медленно высвобождаются в организме.

Растительные порошки корня солодки (алтея) содержат большое количество клетчатки (малонабухающего высокомолекулярного вещества). В состав их входят также растворимые вещества, сахара, белки, слизи, пектин, которые после добавления воды раст-

воряются и повышают клейкость массы. Из-за этих качеств некоторые растительные порошки используют для получения пилюль с резко гидрофобными веществами (например, камфорой).

Для склеивания пилюльной массы используют различные экстракты.

Экстракт корня солодки сухого (Extractum Glycyrrhizae siccum) представляет собой буровато-желтого цвета порошок сладкого вкуса. Обычно при изготовлении пилюль применяется совместно с порошком корня солодки.

Мука пшеничная (Farina tritica) содержит растительный белок, который обеспечивает связывающее и эмульгирующее действие (клейковину). Ее используют в основном для получения пилюль с гидрофобными жидкостями (эфирными маслами и т. д.). Применение муки пшеничной позволяет также готовить пилюли из лекарственных веществ, трудно включающихся в пилюльные массы (экстракта мужского папоротника, скипидара и т. д.). Это одно из лучших связывающих веществ при изготовлении пилюль.

Крахмал (картофельный, пшеничный, маисовый) находит применение в основном при изготовлении пилюль из экстрактов и высоковязких жидкостей, при этом входит в массу как твердая фаза. При температуре тела крахмал набухает, поэтому пилюли с ним легче распадаются в организме. Крахмал хорошо сочетается с глюкозой и свекловичным сахаром.

Вещества неорганические (глина белая, бентонит) характеризуются высокой химической и фармакологической индифферентностью, гидрофильными свойствами и хорошей способностью к набуханию.

Их рекомендуется применять при изготовлении пилюль с окислителями.

Глина белая (каолин) (Bolis alba) — жирный на ощупь порошок, имеющий белый с легким серовато-бежевым оттенком цвет. Не растворяется в органических растворителях и воде. С последней способен образовывать пластичные массы.

Магния карбонат основной (Magnesii subcarbonas) — легкий белый порошок, нерастворимый в воде. Способствует получению

упругих микропористых масс при смешивании с водой, гигроскопичными порошкообразными веществами и жировыми массами.

Гидрат окиси алюминия — ценное вспомогательное средство при изготовлении пилюль, в состав которых входят такие вещества, как серебра нитрат и калия перманганат.

Кислота альгиновая (Acidum alginicum) представляет собой продукт переработки ламинариевых морских водорослей. Это аморфный порошок кисловатого вкуса, без запаха. Обладает способностью сильно набухать в воде, при смешивании с рядом компонентов пилюльной массы придает ей свойство упругости.

Следует помнить, что вспомогательные вещества растительного и животного происхождения, используемые в производстве пилюль аптечным способом, очень легко подвергаются микробной порче. Кроме того, за счет сложности состава они способны взаимодействовать с различными компонентами пилюль, включая действующие вещества, что может привести к изменению их активности.

Технология приготовления пилюль

Технологический процесс приготовления пилюль включает следующие основные стадии: подготовка и смешивание лекарственных веществ, приготовление пилюльной массы, формирование пилюльного стержня и разделение его на отдельные дозы, формирование и отделку пилюль, обсыпку или покрытие пилюль оболочками, упаковку и оформление. При прописывании пилюль в рецепте обычно указывают количество лекарственных веществ на все пилюли и их число, которое следует изготовить (разделительный способ выписывания). Очень редко применяют распределительный способ прописывания, при котором количество действующего вещества указывается в расчете на одну пилюлю. В большинстве случаев в рецепте выписывают только действующее вещество, а выбор вспомогательных веществ самостоятельно проводит фармацевт. Для приготовления пилюль необходимы фарфоровая ступка с пестиком и пилюльная машинка с принадлежностями (дощечка, ролик и счетный треугольник). При получении пилюль, содержащих взаимодействующие с металлами вещества, такие как соли серебра, ртути, золота, меди, сильные окислители, не следует применять металлических инструментов. В этом случае нужно использовать пластмассовые приборы.

Приготовление пилюльной массы

Приготовление пилюльной массы заключается в добавлении к смеси лекарственных препаратов соответствующих вспомогательных веществ для получения однородной, пластичной, достаточно прочной, в меру упругой и нелипкой массы. Введение лекарственных веществ в состав пилюль проводят с учетом их свойств. При этом придерживаются определенных особенностей. Твердые лекарственные вещества вводятся в состав пилюльной массы в виде мельчайших порошков или растворов. При этом смешивание порошкообразных ингредиентов производят по общим правилам приготовления порошков до получения однородной массы. Ядовитые и сильнодействующие вещества предварительно растворяют в воде, этаноле или соответствующем растворителе. Малые количества веществ списка А и Б применяют в виде тритураций.

Прежде чем говорить о правилах подбора вспомогательных веществ, необходимо остановиться на физико-химических свойствах пилюльных масс. Пилюльные массы являются упруго-пластичными или вязкопластичными формами и представляют собой высококонцентрированные суспензии или эмульсии, в которых диспергированные частицы включены в лиофильную студневидную или высоковязкую жидкую среду. Особенностью пилюльной массы в этом контексте является то, что количество твердой фазы в ней очень велико, а количество дисперсионной среды, наоборот, незначительно. Кроме того, жидкая фаза не является монолитной, а находится в виде тонких прослоек между частицами твердой фазы. Эти прослойки жидкой фазы, с одной стороны, склеивают твердые частицы в одно целое, а с другой — изолируют их друг от друга. Упругость пилюльной массы, благодаря которой сохраняется определенная форма пилюль, обуславливается как раз пленочной структурой жидкой фазы. Жидкая фаза в пилюльной массе закреплена на поверхности твердых частиц и поэтому в значительной степени лишена легкой подвижности, обычно свойственной жидкостям. Наличие тонких жидких прослоек между частицами твердой фазы позволяет смещать твердые частицы относительно друг друга. В связи с перечисленными особенностями такие суспензии обладают текучестью под давлением и позволяют формировать пилюли давлением или выкатыванием. Выбор вспомогательных веществ в процессе приготовления пилюль определяется физико-химическими свойствами лекарственных средств. Стараясь подобрать такие вещества, которые являются носителями

свойств, отсутствующих у лекарственных веществ, и без которых нельзя получить качественную пилюльную массу. При изготовлении пилюль с лекарственными веществами, представленными *смесями сухих лиофильных или лиофобных порошков, не обладающих при увлажнении пластичными свойствами*, применяют вспомогательные вещества, придающие массе такие свойства. При этом вначале прибавляют густые (сухие) экстракты до получения мягкой, легкоразмешиваемой массы, а затем постепенно добавляют растительные порошки, придающие массе упругие свойства. Вспомогательные вещества прибавляют последовательно небольшими частями при постоянном перемешивании. Если пилюльная масса недостаточно вязкая, то добавляют понемногу склеивающие вещества. И наоборот, при получении очень мягкой массы добавляют консистентные вещества. Однако в любом случае нужно стремиться, чтобы количество наполнителей, вводимых в пилюли, было минимальным, не увеличивало массу пилюль и не снижало концентрацию лекарственных веществ. Наиболее распространенными пластифицирующими веществами являются экстракты растительные густые. При отсутствии указаний в рецепте используют экстракт корня солодки в количестве $\frac{1}{3}$ от предполагаемой массы пилюль (другие густые экстракты рассчитывают так же, кроме экстракта корня валерианы, который берут в количестве, выписанном в рецепте, так как он является действующим веществом). При использовании растительного порошка его берут в количестве, приблизительно равном разности между массой пилюль и массой других ингредиентов; при применении сухого экстракта берут в количестве $\frac{1}{4}$ и пилюльную массу заделывают дистиллированной или глицериновой водой, добавляемой в расчете от 10 до 30% от массы сухого экстракта. При приготовлении пилюль с *лекарственными веществами, обладающими при увлажнении вязкими или упругими свойствами*, для придания массе недостающих качеств также добавляют соответствующие вспомогательные вещества. Например, если в качестве основных веществ прописаны экстракты красавки, крушины, обуславливающие вязкие свойства массы, то для придания недостающих упругих свойств следует использовать растительные порошки. Если же в качестве основных веществ прописаны растительные порошки, придающие массе упругие свойства, их надо дополнить вспомогательными веществами с вязкими свойствами — экстрактом солодки. При приготовлении пилюль с *гидрофобными жидкостями* обычными приемами получить

массу не удастся. В состав таких пилюль обычно прописываются деготь, скипидар, бальзамы, эвтектические смеси и иные, которые являются неполярными продуктами и с помощью обычных приемов не превращаются в достаточно пластичную, прочно удерживающую жидкую фазу пилюльную массу. В некоторых случаях при использовании воска, спермацета и различных смол можно получить достаточно пластичные массы, однако из них получаются практически нерастворимые в пищеварительном тракте пилюли. Наиболее подходящим способом получения пилюльных масс с гидрофобными жидкостями является эмульгирование неводной фазы. При этом в качестве эмульгаторов используют экстракт корня солодки, муку пшеничную, порошок плодов шиповника и др. Эмульгирование порошком корня солодки проводится по следующей методике: в фарфоровую ступку помещают сухой экстракт корня солодки в количестве, равном количеству гидрофобной жидкости, тщательно растирают его в очень тонкий порошок и смешивают с половинным количеством глицерина и 1/4 частью воды. Затем к полученной массе постепенно (по каплям) при тщательном растирании прибавляют маслянистую жидкость. Растирание продолжают до получения вязкой потрескивающей массы. Готовность эмульсий проверяется пробой с каплей воды, которую опускают на стенку ступки. Капля, стекая, оставляет след. Полученную эмульсию уплотняют порошком корня солодки для придания пластичных свойств. При сжатии готовой пилюли между двумя листами фильтровальной бумаги не должно выделяться жирное пятно. Кроме того, для приготовления пилюль с гидрофобными жидкостями в качестве эмульгатора можно использовать пшеничную муку высшего сорта. Как уже упоминалось, она содержит белки глиадин и глютен, образующие клейковину (гидрофильный продукт, оказывающий очень хорошее эмульгирующее действие).

Технология приготовления пилюль: в ступку помещают муку в количестве, равном массе эмульгируемой жидкости, растирают ее с равным количеством воды глицериновой. К полученной смеси постепенно и при тщательном растирании прибавляют эмульгируемую жидкость. Эмульсию уплотняют порошком корня солодки (или порошком плодов шиповника). Следует, однако, отметить, что эмульгирование с помощью экстракта солодкового корня требует меньше времени и обеспечивает возможность получения более пластичной пилюльной массы, чем эмульгирование пшеничной мукой. Эмульгирование порошком шиповника сводится к сле-

дующему: если в пилюльную массу входит менее 2 г лекарственных веществ, то берут порошка плодов шиповника и сахара по 1 г и глицериновой воды 0,5 мл. При большем количестве лекарственных веществ мельчайшего порошка плодов шиповника и сахара следует взять по 1,5 г и 1 мл воды глицериновой.

Если лекарственное вещество обладает высокой гидрофильностью и может образовывать с водой пластичные массы, пилюли готовят без добавления вспомогательных веществ. Таким свойством обладает кальция глицерофосфат. В большинстве случаев его количество для изготовления пилюль указывают в рецепте. Пластификатором при этом служит вода глицериновая. Дозировать жидкие и особенно порошкообразные компоненты при изготовлении пилюльной массы следует осторожно. Избыток жидких веществ приводит к получению слишком объемистых или излишне мягких масс. Избыток порошкообразных ингредиентов дает чересчур жесткие, сухие, трудносминаемые и трудноисправляемые массы. Их приходится исправлять добавлением воды, глицерина, спирта, сиропа, густых экстрактов, примешивание которых к таким массам требует больших усилий и значительного времени.

Готовая пилюльная масса должна представлять собой хорошо уминающуюся однородную, тестообразную смесь, которая легко отделяется от стенок ступки, полностью собирается на головке пестика.

Она не должна рассыпаться и затвердевать.

Пример

Rp.: Iodi 0,06

Kalii iodidi 0,6

Extracti Valerianae 3,0

Massae pilularum quantum satis ut f. pilulae № 30

D. S. По 1 пилюле 3 раза в день.

В данной прописи количество пилюльной массы не указано, поэтому его определяют, исходя из средней массы пилюли, равной 0,2 г. Следовательно, 30 пилюль должны иметь массу 6,0 г ($0,2 \times 30$). Количество порошка корня солодки — 2,34 г [$6,0 - (3,0 + 0,6 + 0,06)$]. Для приготовления пилюльной массы растворяют 0,6 г калия йодида в ступке в нескольких каплях воды и затем добавляют 0,06 г йода, вносят 3,0 г экстракта валерианы и по частям порошок корня солодки до образования пластичной пилюльной массы.

Пример

Rp.: Bromcamphorae 1,5

Calcii glycerophosphatis 3,0 ut f. pilulae № 40

D. S. По 1 пилюле 3 раза в день.

Для изготовления пилюль по данной прописи 1,5 г мелкорас-тертой бромкафоры смешивают с 3 г кальция глицерофосфата. К полученной смеси порошков прибавляют по каплям воду гли-цериновую или смесь сиропа, глицерина и воды (в соотношении 1:1:8) до получения пластичной массы. Готовые пилюли обсыпа-ют белой глиной.

Пример

Rp.: Iodi 0,03

Kalii iodidi 0,3

Phenobarbitali 0,5

Pulveris folii Digitalis 1,0

Extracti Valerianae 4,0 ut f. pilulae № 50

D. S. По 1 пилюле 3 раза в день.

Как видно из рецепта, в пилюльную массу входят йод, фено-барбитал и листья наперстянки, относящиеся к списку Б, поэтому вначале следует проверить их дозы. Особенностью пригото-вления пилюль по данной прописи является необходимость умень-шения контакта между йодом, обладающим окислительными свойствами, и листьями наперстянки, содержащими нестойкие сердечные гликозиды. Для уменьшения раздражающего действия на слизистую оболочку желудка йод растворяют в концентриро-ванном растворе калия йодида. Полученный раствор смешивают с экстрактом валерианы и при тщательном перемешивании добав-ляют фенобарбитал и листья наперстянки. Смесь уплотняют по-рошком корня солодки до образования пластичной массы.

Пример

Rp.: Atropini suifatis 0,025

Papaverini hydrochloridi 0,5

Massae pilularum q. s. ut f. pilulae № 50

D. S. По 1 пилюле 3 раза в день.

Перед началом работы проверяют дозы атропина сульфата (список А) и папаверина гидрохлорида (список Б). Как указыва-лось, при приготовлении пилюль с алкалоидами в качестве вспо-могательных веществ используют крахмально-сахарную смесь, состоящую из 1 части крахмала и 3 частей глюкозы и 3 частей са-

хара молочного. Эту смесь готовят в ступке, высыпав в капсулу, оставив в ступке примерно 0,5 г, и тщательно перемешивают с 0,25 г тритурации атропина сульфата (1:10) и 0,5 г папаверина гидрохлорида. После этого постепенно и при растирании добавляют остальное количество крахмально-сахарной смеси. В качестве склеивающего вещества в данном случае можно использовать глицериновую мазь. Готовые пилюли обсыпают крахмалом и отпускают в опечатанном виде.

Пример

Rp.: Chlorali hydrate

Camphorae aa 1,0 ut f. pilulae № 50

D. S. По 1 пилюле 3 раза в день.

Технология приготовления пилюль: в слегка подогретой фарфоровой ступке растирают камфору и хлоралгидрат до получения жидкой смеси, затем прибавляют 2 г сухого экстракта корня солодки, 1 г глицерина и 0,5 мл воды. Полученную массу тщательно эмульгируют, после чего эмульсию уплотняют порошком корня солодки до получения пластичной пилюльной массы.

Пример

Rp.: Acidi Arsenicosi anhydrici 0,03

Ferri lactatis 3,0

Extr. et pulv. rad. Glycyrrhizae q. s. ut. f. pilulae № 30

D. S. По 1 пилюле 3 раза в день.

В рецепте имеется вещество (ангидрид мышьяковистый), относящееся к списку А, поэтому прежде всего необходимо проверить правильность его дозировки. Поскольку в прописи лекарственных вещества указаны из расчета на всю массу пилюль, то после расчета получаем, что в каждой пилюле должно содержаться 0,001 г ангидрида мышьяковистого (высшая разовая доза внутрь 0,005 г). Так как в рецепте масса пилюль не указана, то готовят пилюли массой 0,2 г. Таким образом, общая величина пилюльной массы должна быть равной 6 г ($30 \times 0,2$). Учитывая, что в прописи указано 3 г лекарственных веществ, вспомогательных веществ (экстракт и порошок корня лакричника) следует взять 3 г ($6 - 3$), т. е. можно взять 1 г сухого экстракта и 2 г порошка корня солодки. Для получения пилюльной массы в ступку помещают немного (0,3 г) железа лактата, растирают, затем добавляют 0,3 г тритурации ангидрида мышьяковистого (1:10) и постепенно, растирая, вносят оставшееся количество железа лактата.

После этого добавляют 1 г сухого экстракта лакричника и несколько капель воды глицериновой. К полученной вязкой массе понемногу добавляют порошок корня солодки до образования тестообразной массы, легко отделяющейся от стенок ступки и пестика.

Пример

Rp.: Extr. Belladonnae spissi 0,3

Extr. Frangulae sicci 5,0

Rhizomatis Rhei pulverati 3,0

M. f. pilulae № 30

D. S. По 1 пилюле 3 раза в день.

Сухой экстракт крушины и порошок ревеня при смачивании 70%-ным спиртом образуют пластичную массу. Поэтому при приготовлении пилюльной массы вначале растирают порошок ревеня, затем добавляют сухой экстракт крушины. Часть смеси отсыпают и вводят экстракт красавки, после чего смесь разбавляют отсыпанным порошком.

Все операции следует выполнять быстро, так как спирт испаряется и масса подсыхает.

На случай излишнего размягчения массы рекомендуется оставить немного порошка ревеня.

Пример

Rp.: Argenti nitratis 0,1

Boli albae q. s. ut. f. pilulae № 20

D. S. По 1 пилюле 3 раза в день.

При изготовлении пилюль с серебра нитратом необходимо сохранить его в целости и обеспечить получение массы, хорошо распадающейся в желудке. На начальном этапе технологического процесса ступку и пестик предварительно протирают кусочком ваты, смоченной разведенной азотной кислотой, а затем ополаскивают водой дистиллированной и насухо вытирают фильтровальной бумагой. Для приготовления пилюльной массы в ступку помещают 0,1 г серебра нитрата и растворяют его в нескольких каплях свежеприготовленной воды дистиллированной. Затем понемногу добавляют при растирании 2 г белой глины (для получения пилюль средней массой 0,1 г) и к полученной смеси вновь прибавляют воду дистиллированную или глицериновую до образования тестообразной массы. В массу добавляют несколько капель разбавленной азотной кислоты (2—3 капли на 0,1 г серебра нитрата) с целью предохранения серебра нитрата от разложения.

Готовая пилюльная масса должна иметь вид мягкого теста белого цвета. Наличие серого оттенка указывает на восстановление серебра (в этом случае массу необходимо переделать). Необходимо помнить, что при изготовлении массы с серебра нитратом нельзя пользоваться металлическим шпателем.

Пример

Rp.: Kalii permanganatis 1,0

Bentoniti q. s. ut f. pilulae № 30

D. S. По 1 пилюле 3 раза в день.

Как и серебра нитрат, калия перманганат нельзя заделывать в пилюльные массы при помощи глицерина, сухих экстрактов, растительных порошков, сахара и других легкоокисляющихся вспомогательных веществ, так как при этом происходят различные химические реакции, заканчивающиеся иногда самовозгоранием или даже взрывом смеси. Для приготовления пилюль по данной прописи в чистую фарфоровую ступку помещают около 0,5 г бентонина и смазывают им внутреннюю поверхность ступки и пестик во избежание сильного загрязнения ступки и пестика калия перманганатом. Затем туда помещают калия перманганат и тщательно, но осторожно (пыль калия перманганата раздражает дыхательные пути) растирают его в мельчайший порошок. После этого к порошку примешивают небольшое количество безводного ланолина (из расчета примерно 1—1,5 г на 30 пилюль) для придания массе пластичности, а затем понемногу бентонит до получения пилюльной массы.

Пример

Rp.: Chinini hydrochloridi 4,5

Massae pulularum q. s. ut. f. pilulae № 40

D. S. По 1 пилюле 3 раза в день.

По данной прописи изготовить хорошего качества пилюли с использованием растительных порошков невозможно, так как пилюльная масса будет очень плохо выкатываться и рассыпаться. Для приготовления пилюль с хинином в качестве вспомогательных веществ следует применять муку пшеничную, крахмал и воду глицериновую. Технология приготовления: отвешенное количество хинина гидрохлорида растворяют в ступке, затем добавляют 1,5 г муки пшеничной, 1,5 г крахмала и после тщательного перемешивания осторожно прибавляют воду глицериновую до получения однородной тестообразной массы. В случае необходимости

(чрезмерной липкости массы) в ступку можно прибавить незначительное количество крахмала.

Пример

Rp.: Picis liquidae 2,0

Extr. et pulv. rad. Glycyrrhizae q. s. ut f. pilulae № 30

D. S. По 1 пилюле 3 раза в день.

В данной прописи содержится маслянистая жидкость — скипидар. Для приготовления пилюль в фарфоровую ступку помещают сухой экстракт корня солодки в количестве, равном количеству неводной жидкости (скипидара), и тщательно растирают. Полученный порошок смешивают с половинным количеством глицерина (1 г) и 1/4 воды (0,5 мл). К полученной густой однородной массе капли при тщательном и энергичном растирании прибавляют скипидар, предварительно взвешенный в небольшом стаканчике. Растирание этой смеси продолжают до получения вязкой потрескивающей эмульсии, к которой постепенно добавляют порошок корня солодки до получения пилюльной массы.

Формирование пилюль и покрытие их оболочкой

Готовую пилюльную массу снимают с пестика кусочком пергаментной бумаги (не следует употреблять для этих целей писчую или фильтровальную бумагу, к которым масса прилипает) и сминают в комок, взвешивают, ее количество указывают на рецепте и (или) сигнатуре с тем, чтобы при повторном изготовлении пилюли имели тот же размер. Кроме того, на рецепте также делается пометка о взятых вспомогательных веществах, что необходимо для приготовления идентичной пилюльной массы при повторении рецепта. Затем пилюльную массу переносят на пилюльную машинку и выкатывают стержень определенной длины и одинакового диаметра (без полостей), который должен быть по длине равен числу делений резачков пилюльной машинки. Неодинаковая толщина стержня приводит к получению неодинаковых по размеру пилюль и вследствие этого к неправильной дозировке лекарственных веществ, что недопустимо. Во время выкатывания стержня поверхность столика пилюльной машинки должна быть сухой и чистой. Припудривание его какими-либо порошками нежелательно, так как затрудняет последующую отделку пилюль. В том случае, если пилюльная масса получилась неудачной, липнувшей, пачкающей столик машинки, последний можно смазать

незначительным количеством талька с помощью ватного тампона. Возвратно-поступательным движением ножа пилюльной машинки и осторожным надавливанием разрезают стержень на отдельные дозы. При правильном разрезывании стержень распадается на одинаковые шарообразные кусочки. При преждевременном сильном нажиме или при несоответствии размеров стержня и длины ножа стержень разделяется на кусочки, имеющие вид подушечек. Этого следует избегать, так как нешарообразные кусочки требуют индивидуального округления, которое трудно осуществить без прикосновения пальцев. Нарезанные пилюли формируют при помощи дощечки или ролика. В процессе изготовления пилюль данным методом следует максимально соблюдать требования гигиены. Готовые пилюли подсчитывают при помощи счетного угольника Движенникова, который представляет собой металлический равносторонний треугольник с бортиками. В одном из углов борта не смыкаются, образуя просвет для пилюль. Приготовленные пилюли высыпают на треугольник и слабым встряхиванием в горизонтальном направлении подталкивают к одному из замкнутых углов. Пилюли, собранные в углу треугольника, располагаются правильными рядами (от вершины угла к основанию треугольника) по закону арифметической прогрессии, т. е. каждый следующий ряд содержит на одну пилюлю больше, чем предыдущий. Таким образом сосчитывают число полных рядов и число пилюль в последнем неполном ряду, после чего по формуле определяют общее количество пилюль:

$$C = n \times (n + 1) / 2 + K,$$

где n — число полных рядов;

K — число пилюль в последнем (неполном) ряду.

Например, число полных рядов $n = 8$, а в девяти неполном ряду — 5 пилюль, тогда $C = 39$ пилюль.

Одновременно с подсчетом проверяют единообразие размеров и правильность формы пилюль. После подсчета пилюли оставляют на 20—30 мин на воздухе для подсыхания. Для того чтобы пилюли не склеивались, их обсыпают ликоподием или крахмалом из расчета примерно 1,0—1,5 г на 30 пилюль, а пилюли с окислителями — каолином или бентонитовой глиной. Если же пилюли изготовлены с использованием вспомогательных веществ белого цвета (крахмально-сахарной смеси, глины белой, бентонита), их обсыпают глиной белой. Предложение врача обсыпать пилюли

в рецепте обозначается латинским словом «*consperge*» — «обсыпь» (*conspergetur* — «пусть будут обсыпаны», *consperge Saccharo, Amylo, Lycopodio* — «обсыпать сахаром, крахмалом, ликоподием»). Обсыпку пилюль производят непосредственно в таре для отпуска, причем на рецепте или сигнатуре отмечают, чем обсыпаны пилюли. По указанию врача готовые пилюли могут быть покрыты оболочкой для устранения неприятного вкуса, раздражающего действия содержащихся в них лекарственных веществ на слизистую оболочку рта и зубы или для предотвращения их распада в желудке. Необходимость покрытия пилюль оболочкой обозначается в рецепте латинским словом «*obduce*» — «покрой». Пилюли, предназначенные для покрытия оболочкой, следует готовить с более плотной консистенцией, хорошо высушивать и особо тщательно выкатывать, чтобы они имели совершенно гладкую поверхность. Технология покрытия пилюль сахаром заключается в следующем: их вначале увлажняют небольшим количеством камеди абрикосовой, а затем без промедления помещают в баночку, содержащую смесь равных частей мельчайшего порошка сахара и крахмала. Баночку быстро закрывают и энергично вращают несколько минут. Если оболочка получается очень тонкой и неровной, операцию повторяют. Чтобы предотвратить распад пилюль в желудке, в настоящее время их покрывают веществом, которое используют и для таблеток, — шеллаком (полимером животного происхождения, получаемым из секретов лакового насекомого). Шеллак представляет собой пластинки или чешуйки светло-коричневого цвета, без запаха. Наносится в виде 10%-ных спиртовых или водных растворов с помощью метода пульверизации. Ранее для этих целей использовали фенилсалицилат или стеариновую кислоту. Пилюли, покрытые оболочкой, отпускают из аптеки не обсыпанными.

Другие способы приготовления пилюль

Метод наращивания (дражирования) является наиболее совершенным методом технологии пилюль. Метод используется для приготовления пилюль в значительных количествах по часто применяемым в медицинской практике прописям, позволяет механизировать процесс изготовления, доступен для выполнения в условиях крупных аптек. Пилюли-драже получают путем наращивания лекарственных веществ на сахарные гранулы в специальных дражировочных котлах. Для этого лекарственные вещества растворяют и смешивают с сиропом, изготовленным из

сахара, пищевой патоки и воды, взятых в определенных соотношениях. Важно, чтобы гранулы были однородны и в 1 г содержалось определенное количество штук (например, в 1 г — 40 гранул, масса каждой гранулы 0,025 г). Все сухие нерастворимые вещества, предварительно просеянные сквозь тонкое сито, смешивают (недостаточно тонкие и плохо просеянные порошки делают поверхность пилюль шероховатой и бугристой). Практическая часть осуществляется следующим образом: во вращающийся дражировочный котел загружают сахарные гранулы, увлажняют их жидкостью, содержащей смесь сиропа, раствор лекарственных веществ, к которому добавлено 2% глицерина, и периодически посыпают смесью сухих нерастворимых лекарственных веществ, к которой добавлено 2,5% талька. По мере высыхания поверхности пилюль их снова увлажняют небольшими порциями жидкости и вновь посыпают порошком. Процесс наращивания заканчивают после израсходования всего заготовленного материала. При необходимости или по указанию врача пилюли покрывают сахарной оболочкой.

Капельный метод приготовления пилюль распространен во многих странах, где в виде этих лекарственных форм применяют жирорастворимые витамины, барбитал, соединения висмута и др. Положительными качествами метода является то, что он более гигиеничен, можно локализовать место всасывания, покрыв пилюли-драже специальной оболочкой, растворяющейся в различных отделах желудочно-кишечного тракта.

При изготовлении пилюль таким способом вещества, растворимые или диспергированные в виде взвеси в жировой основе с подходящей точкой затвердевания, откапывают в индифферентную жидкость. При этом плотность приемной жидкости подбирают соответственно массе пилюль таким образом, чтобы образующиеся капли погружались в нее с оптимальной скоростью и при этом затвердевали.

При слишком высокой скорости погружения капли недостаточно затвердевают и деформируются на дне, а при малой плавают на поверхности в виде бесформенной массы. Точка плавления жировой основы должна находиться в пределах от 35 до 40°C. Наиболее подходящими для этой цели являются гидрогенизаты арахисового и соевого масел, а также основы ПЭО.

В качестве приемных жидкостей используются индифферентные в фармакологическом отношении продукты, которые не раст-

воряют ни лекарственные вещества, ни жир (65%-ный спирт этиловый). Если в качестве основ используются ПЭО, то приемной жидкостью служит вазелиновое масло.

Особенности изготовления некоторых видов пилюль

Пилюли с кальция глицерофосфатом

Кальция глицерофосфат с небольшим количеством водных жидкостей дает хорошо пластичные, тестообразные массы, обеспечивающие возможность изготовления пилюль без других вспомогательных веществ. Массы, приготовленные из кальция глицерофосфата и воды, отличаются значительной прочностью и позволяют включить большие количества других порошкообразных веществ, даже не обладающих гидрофильными свойствами. Для предупреждения высыхания пилюль в состав пилюльных масс с кальция глицерофосфатом вводят небольшие количества глицерина или воды глицериновой.

Пилюли с алкалоидами

Соли алкалоидов адсорбируются растительными порошками и экстрактами, а с некоторыми экстрактивными веществами они образуют труднорастворимые соединения. Например, порошки и экстракты корня солодки, содержащие глицирризиновую кислоту, образуют с алкалоидами труднорастворимые соли. В меньшей степени происходит и адсорбция алкалоидов. В кишечнике высвобождение алкалоидов, превращающихся в основания, происходит очень медленно, неполностью, поэтому лечебный эффект снижается или вовсе не проявляется. В связи с этим при приготовлении пилюль с алкалоидами необходимо заменять растительные вспомогательные вещества, содержащие непереваривающуюся клетчатку, на вспомогательные вещества, легкоусвояемые в организме.

Для этих целей в основном применяют крахмально-сахарную смесь (1 часть крахмала и по 3 части глюкозы и молочного сахара). В качестве склеивающего вещества в данном случае используется глицериновая мазь.

Пилюли с окислителями

В аптечной практике иногда встречаются пилюли с окислителями — веществами, разлагающимися при применении в качестве вспомогательных веществ растительных порошков и экстрак-

тов. Для предупреждения разложения основных веществ следует использовать индифферентные, не реагирующие с окислителями, вещества, такие как белая глина, бентониты или их смеси. В качестве склеивающих веществ для пилюль, содержащих калия перманганат, применяют небольшое количество ланолина безводного, а для пилюль с серебра нитратом — воду глицериновую. Следует помнить, что при приготовлении пилюль с окислителями нельзя пользоваться металлическими шпателями и резаками (применяют пластмассовый инструмент). Обсыпают этот вид пилюль белой глиной или бентонитами.

Несовместимость

лекарственных веществ в пилюлях

Хотя пилюльная масса не является средой, активирующей реакции взаимодействия между лекарственными веществами, случаи прописывания несовместимых сочетаний все же иногда имеют место. Например, нельзя прописывать в одном рецепте калия перманганат и экстракт алоэ, так как составные части экстракта алоэ легко окисляются калия перманганатом, а он, в свою очередь, восстанавливается до двуокиси марганца. Прописывание в рецепте йода кристаллического (окислителя) и кислоты аскорбиновой приведет к возникновению окислительно-восстановительной реакции и инактивации кислоты аскорбиновой. В пилюлях с хинином нельзя пользоваться в качестве вспомогательного вещества экстрактами корня солодки, так как образуются трудно-растворимые соли.

Хранение пилюль

Пилюли хранят в сухом и прохладном месте для предупреждения размножения микроорганизмов, так как большинство вспомогательных веществ, используемых в технологии пилюль, является для них хорошей питательной средой (сироп сахарный, экстракты и т. п.). Заплесневение пилюль особенно часто возникает при наличии в пилюльной массе гигроскопических веществ (глицерина, сахара, сиропа и т. п.). Отсыревание может быть причиной химических реакций и образования новых веществ, в том числе ядовитых.

Отпуск пилюль

Отпускают пилюли в картонных коробках, стеклянных или пластмассовых банках, пеналах или склянках. Пилюли, содержащие летучие, пахучие или гигроскопические вещества, отпускают

в таре с плотно закрывающейся крышкой. Пилюли, которые содержат вещества, разлагающиеся при воздействии света, помещают в банки из оранжевого стекла. При отпуске пилюль на рецепте и сигнатуре обозначают величину пилюльной массы.

Контроль качества пилюль

Оценка качества должна соответствовать требованиям, предъявляемым к пилюлям ГФ XI. Качество изготовленных пилюль оценивают так же, как и большинства других лекарственных форм. Кроме того, специфическими для пилюль показателями качества являются шарообразная форма; гладкая и сухая поверхность; однородность, отсутствие механических включений на разрезе; отклонения в массе не более 5%; время распадаемости не более 1 ч. Методика определения распадаемости заключается в следующем: 1—2 пилюли помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл воды, имеющей температуру 35—39°C. Колбу медленно покачивают с периодичностью 1—2 раза в 1 с. Оценку распадаемости производят на основании не менее трех определений. Пилюли считают распавшимися, если все взятые для испытания пилюли растворились или превратились в рыхлую массу, разрушающуюся при легком прикосновении стеклянной палочкой. Пилюли, покрытые оболочкой, предохраняющей от действия желудочного сока, не должны распадаться в течение 2 ч в кислом растворе пепсина, а после промывки водой должны распадаться в щелочном растворе панкреатина в течение не более 1 ч.

Пластыри

Пластыри (*emplastra*) представляют собой лекарственную форму для наружного применения, которая обладает способностью после размягчения при температуре тела прилипать к коже. При дальнейшем повышении температуры пластыри начинают плавиться, превращаясь в густые жидкости. Для удобства пользования их намазывают на ткань или бумагу. После использования пластыри довольно легко удаляются с кожных покровов, не оставляя следа. Как и мази, это одна из старейших лекарственных форм, включенная во все фармакопеи мира. В настоящее время номенклатура пластырей и их назначение отличаются чрезвычайным разнообразием. В состав пластырей могут входить такие ве-

щества, как смолы, парафин, воск, соли высших жирных кислот (мыло свинцовое), жиры, каучук, соли смоляных кислот (цинка резинат), ланолин, вазелин, церезин, летучие растворители (эфир, этанол), а также различные лекарственные препараты. Правильно подобранная комбинация перечисленных веществ должна придавать пластырям необходимые структурно-механические свойства и обеспечивать способность постепенно размягчаться, удерживаться на коже и оказывать терапевтическое действие. В процессе изготовления пластырей вещества, входящие в их состав, обычно сначала расплавляют, а затем смешивают и процеживают. Нерастворимые вещества предварительно измельчают в наимельчайший порошок. Прибавляют их, как и летучие вещества, к расплавленной, процеженной и полуостывшей пластырной массе при постоянном помешивании. Готовую смесь выливают в соответствующие формы или намазывают на ткань. В основном пластыри как лекарственная форма представляют собой тонкий слой пластырной массы, нанесенной на тканевую или бумажную основу, расфасованную в виде плиток, палочек или цилиндров, а также разлитые во флаконы, помещенные в алюминиевые тубы или аэрозольные баллоны жидкости. Однако выпуск их также возможен просто в виде пластырной массы (в цилиндрических или конических блоках, жидких пластырей — в бутылках). В большинстве своем пластыри являются лекарственной формой заводского производства, в функции аптеки входит лишь намазывание на ткань или бумагу тех пластырей, которые выпускаются в виде пластырных масс. Однако пластыри могут быть прописаны врачом и в массе (куске, палочке). Количество пластырной массы, которая необходима для приготовления намазанного пластыря, прямо зависит от величины поверхности, указанной врачом. В случае отсутствия в рецепте специальных указаний о количестве массы на определенную площадь, ее берут столько, чтобы толщина слоя не превышала 1 мм. В условиях аптек для намазывания пластырной массы на кусок материала определенной формы используют специальные шаблоны, представляющие собой рамки из тонкой жести. Стандартные шаблоны имеют форму кисти руки, ладони, уха, игровой карты, $1/8$ листа и $1/4$ листа формата А4. В процессе намазывания рамку накладывают на материал и с помощью шпателя предварительно подогретую пластырную массу равномерно размазывают по форме. Это производят до тех пор, пока слой пластырной массы не достигнет требуемой толщины, после чего поверхность и края пластыря подравнивают подогре-

тым ножом. Готовый пластырь заворачивают в парафиновую бумагу и отпускают в картонной коробке. Существует множество классификаций пластырей. Например, по агрегатному состоянию они могут быть твердыми и жидкими. Пластыри также могут быть сплавами, растворами, суспензиями, эмульсиями или комбинированными системами (по степени дисперсности массы). В зависимости от медицинского назначения и глубины терапевтического действия пластыри бывают эпидермическими, эндерматическими и диадерматическими.

Эпидерматические пластыри в большинстве случаев не содержат лекарственных веществ; применяются они в основном в качестве перевязочного материала, для фиксации на поверхности кожи повязок, сближения краев ран, маскировки дефектов кожи, предохранения ее от различных повреждающих факторов внешней среды. В процессе применения такого пластыря прекращается транспирация, газо-, влаго- и теплообмен, в результате чего кожа размягчается, усиливается регионарное кровообращение, улучшаются процессы рассасывания различных инфильтратов. Эпидерматические пластыри должны быть достаточно липкими, плотно приставать к коже и не раздражать ее.

Эндерматические пластыри обязательно содержат лекарственные вещества различного терапевтического действия (например, кератолитические, депилирующие и др.) и применяются при заболеваниях кожных покровов на месте их наложения.

В состав *диадерматических пластырей* входят лекарственные вещества, проникающие через кожу и оказывающие воздействие на глубжележащие ткани или общее лечебное действие. Эндерматические и диадерматические пластыри являются более мягкими по консистенции, чем эпидерматические и должны обеспечивать необходимое воздействие лекарственных средств, облегчая их проникновение на определенную заданную глубину. По составу пластырных масс пластыри делят на смоляно-восковые, каучуковые, свинцовые и жидкие.

Смоляно-восковые пластыри

В качестве основ в состав смоляно-восковых пластырей входят сплавы парафина, вазелина, петролатума, жира со смолами (канифолью) и воском, придающие массе липкость. При изготовле-

нии пластырей необходимо следить, чтобы эти вещества были безводными, так как в присутствии влаги масса становится маркой, а при хранении — ломкой и хрупкой. Производство смоляно-восковых пластырей носит в основном промышленный характер и ведется в специальном реакторе. Наиболее характерным представителем этой группы пластырей является *пластырь мозольный (Emplastrum ad clavos pedum)*, в состав которого входят 20 частей кислоты салициловой, 27 частей канифоли, 26 частей парафина и 27 частей петролатума. В варочном котле в теплом сплаве парафина, канифоли и петролатума при помешивании растворяют салициловую кислоту. Готовый пластырь разливают в форму по 3 г.

Свинцовые пластыри

Эти пластыри содержат в качестве обязательного компонента мыло свинцовое, которое имеет следующие положительные свойства: не обладает маркостью, легко сплавляется со смолами, восками, различными лекарственными веществами, устойчиво при хранении. Отрицательной стороной свинцовых мыл является их неиндифферентность.

К группе свинцовых пластырей относится *пластырь свинцовый простой (Emplastrum Plumbi simplex)*, состоящий из 10 частей масла подсолнечного, 10 частей жира свиного очищенного, 10 частей свинца оксида в мельчайшем порошке и воды дистиллированной в достаточном количестве. Готовый простой свинцовый пластырь представляет собой смесь свинцовых солей высших жирных кислот (стеариновой, пальмитиновой, олеиновой), а также содержит следы неомыленных жиров и не более 3% воды. Основой получения этого пластыря является реакция омыления жиров свинца оксидом в присутствии воды при температуре кипения массы в котле из нержавеющей стали или эмалированном котле с паровой рубашкой, снабженном мешалкой. Следует помнить, что при изготовлении пластыря свинцового простого нельзя использовать медные и медно-луженые котлы. Технологический процесс сводится к следующему: свинцовый глет, тщательно растертый и просеянный через мельчайшее шелковое сито, смешивают с 2 частями воды. Полученную взвесь добавляют к расплавленным жирам, тщательно перемешивают и выдерживают при температуре около 105—110°C, не допуская полного испарения воды и при необходимости добавляя горячую воду дистиллированную.

Одним из явных признаков выкипания воды является спадение пены и повышение температуры, при этом возникает опасность разложения жиров и глицерина. Варка пластыря длится в среднем 2—3 ч, в течение которых цвет пластырной массы от красного постепенно переходит в беловато-серый. Нагревание прекращают после того, как проба пластыря, вылитая в холодную воду, дает пластичную немаркую массу, при уминании не прилипающую к рукам. Затем полученную массу переносят в обогреваемые тестомесилки и многократно промывают теплой водой для удаления глицерина, после чего пластырь вновь помещают в котел и нагревают до 105—110°C до полного удаления воды. Готовность пластыря проверяют следующим образом: взятая шпателем проба тянется в виде тонких прозрачных нитей. Готовую пластырную массу выкатывают в палочки, которые обертывают пергаментной или вощенной бумагой. Качество полученного пластыря во многом зависит от качества исходных ингредиентов. Необходимо следить за тем, чтобы свинца оксид не содержал примесей сурика, которые не омыляют жиров, а вода была обязательно дистиллированная во избежание образования свинца сульфатов и карбонатов. Кроме того, в процессе производства такие побочные продукты, как глицерин и промывная вода, должны быть полностью удалены во избежание приобретения пластырной массой хрупкости при хранении. Пластырь свинцовый простой в качестве лечебной формы самостоятельно не применяется, он входит в состав таких препаратов, как мазь свинцовая, пластырь свинцовый сложный, пластырь эпилиновый и др. Пластыри, в состав которых, наряду с другими лекарственными веществами, входит пластырь свинцовый простой, разделяют на свинцово-смоляные (пластырь свинцовый сложный) и свинцово-восковые (пластырь эпилиновый, акрихиновый, ртутный).

Пластырь свинцовый сложный (Emplastrum Plumbi compositum) имеет следующий состав: 85 частей пластыря свинцового простого, 10 частей канифоли, 5 частей масла терпентинного. Для его приготовления сплавляют пластырь свинцовый и канифоль, а затем к полуостывшей массе при постоянном перемешивании добавляют терпентин. Из полученной массы выдавливают или выкатывают палочки.

Применяют пластырь свинцовый сложный при гнойно-воспалительных заболеваниях кожи, фурункулах как легкое раздражающее средство.

Пластырь эпилиновый 4-ный% (*Emplastrum Epilini 4%*) состоит из 4 частей эпилина, 54 частей пластыря свинцового простого, 5 частей воска, 22 частей ланолина безводного и 15 частей воды. В процессе изготовления пластырь свинцовый простой сплавляют с воском и ланолином безводным, после чего массу фильтруют через сито в бачок с мешалкой. Эпилин растворяют в воде дистиллированной при слабом нагревании. Полученный раствор эмульгируют в теплом сплаве до полного охлаждения пластырной массы. Пластырь эпилиновый применяют в дерматологической практике для удаления волос при лечении грибковых заболеваний на волосистой части головы.

Пластырь ртутный (*Emplastrum hydrargyri*). Состав: 59 частей серой ртутной мази концентрированной с содержанием ртути 84—86%, 16 частей ланолина безводного, 150 частей пластыря свинцового простого и 25 частей воска желтого. Для его изготовления в котле с паровым обогревом сплавляют свинцовый пластырь, воск и ланолин. Полученную полуостывшую массу постепенно добавляют к концентрированной ртутной мази и смешивают до получения однородной массы, из которой впоследствии формуют палочки. Ртутный пластырь применяют для лечения местных проявлений сифилиса, при эпидемическом паротите и т. д.

Пластырь акрихиновый (*Emplastrum acrichini*) имеет состав: 10 частей акрихина, 15 частей метилсалицилата, 45 частей свинцового пластыря, 10 частей ланолина безводного, 10 частей 95%-ного спирта и 10 частей воды. В процессе производства пластыря метилсалицилат растворяют в спирте, а акрихин — в воде при нагревании, после чего растворы примешивают к сплаву свинцового пластыря и ланолина. Применяют для лечения системной красной волчанки.

Пластыри каучуковые

Пластыри каучуковые изготавливают на основе синтетического и натурального невулканизированного каучука с добавлением смол, бальзамов, жироподобных и других веществ. К преимуществам каучука как пластырной основы относятся отсутствие раздражающего действия на кожу, индифферентность в отношении многих лекарственных веществ, упругость, воздухо- и влагонепроницаемость. Есть и недостатки — слабая пластичность и липкость. Обычно для их устранения и придания каучуковому

пластырю большей липкости к нему добавляют канифоль. Однако канифоль в значительном количестве содержит свободные смоляные кислоты, которые вызывают раздражение кожи, поэтому в состав массы вводят цинка оксид, образующий цинковые соли смоляных кислот (резинаты). Кроме того, это вещество оказывает подсушивающий эффект, предупреждая излишнюю маркость пластыря. Помимо перечисленных компонентов, в пластырную массу добавляют линолин и парафин жидкий для пластификации и предупреждения затвердевания пластыря. С целью предохранения каучука от старения и потери эластичности вводят антиоксиданты (неозон Д, параоксидефиниламин, эджрайт и др.). К группе каучуковых пластырей относятся лейкопластырь, лейкопластырь бактерицидный, пластырь перцовый, «Салипод», горчичники.

Лейкопластырь (Leucoplastrum), или липкий пластырь эластичный намазанный (Emplastrum adhaesivum elasticum extensum), состоит из следующих компонентов: 25,7 частей каучука натурального, 20,35 частей канифоли, 32 частей цинка оксида, 9,9 частей ланолина безводного, 11,3 частей парафина жидкого, 0,75 части неозона Д. Процесс производства лейкопластыря включает несколько стадий: растворение натурального каучука и канифоли в бензине, приготовление сплава ланолина с парафином жидким, смешивание его с тонкоизмельченным цинка оксидом и приготовление пасты противостарителя каучука. Нанесение готовой массы лейкопластыря на ткань осуществляют с помощью специальной клеепромазочной машины на движущуюся ленту шифона, причем необходимый слой пластырной массы достигается в результате 5—6 намазываний. Лейкопластырные ленты перематывают на картонные шпули в рулоны длиной 1 м и 5,2 м, которые впоследствии разрезают на катушки разных размеров. Оценку качества пластыря проводят по следующим показателям: по равномерности намазанного слоя (на 1 м пластыря должно быть не менее 120 г лейкомассы); отрывной клейкости (не менее 100 г/см²); кислотному числу (32—37); доле цинка оксида (29—34%).

Лейкопластырь бактерицидный (Emplastrum adhaesivum bactericidum) представляет собой марлевую прокладку, пропитанную раствором какого-либо антисептика (фурацилина 0,02%-ного, синтомицина 0,08%-ного, бриллиантового зеленого 0,01%-ном в 40%-ном этаноле). Сверху пластырь покрыт защитным слоем марли и целлофана. Бактерицидный пластырь является прекрасным сред-

ством, предупреждающим кожно-гнойничковые заболевания при микротравмах пальцев и костей рук, удобен для оказания первой помощи в быту, на производстве и в лечебных учреждениях.

Лейкопластырь мозольный «Салипод» (Emplastrum adhaesivum ad clavos «Salipodum») — это нанесенная на ткань лейкомасса, содержащая лекарственные вещества (кислоту салициловую) и защищенная сверху целлофаном, который перед употреблением удаляют.

Пластырь перцовый (Emplastrum Capsici) является нанесенной на бумагу или ткань однородной липкой массой желто-бурого цвета и своеобразного запаха, покрытой защитным слоем целлофана. Применяется с целью обезболивания при подагре, артрите, радикулите, люмбаго или в качестве отвлекающего средства при катаре дыхательных путей и других простудных заболеваниях. В процессе производства пластыря перцового готовят несколько сложных ингредиентов — клей каучуковый (представляет собой раствор каучука в бензине с канифолью и антиоксидантом); пасту перцовую (густой экстракт стручкового перца 11% смешивают с частью расплавленного и охлажденного до температуры 40—50°C ланолина, добавляют экстракт белладонны густой 0,3% и настойку арники 0,3%, смесь тщательно перемешивают); мучную основу (муку пшеничную смешивают с разогретым ланолином, парафином жидким и 1/6 частью раствора канифоли в бензине). Впоследствии готовят перцовый пластырь (процесс осуществляется в реакторе): к каучуковому клею добавляют пасту перцовую, перемешивают в течение примерно 30 мин, затем постепенно добавляют раствор канифоли и перемешивают еще в течение 1 ч. Для нанесения готовой перцовой массы на тканевую ленту и сушки пластыря используют специальную установку.

Пластыри жидкие

Пластыри жидкие (кожные клеи) представляют собой легколетучие жидкости, оставляющие на коже после испарения растворителя тонкую эластичную липкую прочную пленку. В основном они применяются в качестве эпи- и эндерматических пластырей, а также вместо перевязочного материала для закрепления на коже хирургических повязок и лечения небольших кожных повреждений. В состав жидких пластырей входят такие вещества, как коллодий, канифоль, полимерные материалы (этилцеллюлоза, сопо-

лимер винилпирролидона с винилацетатом, полиметакрилаты и акрилаты и др.). Для придания большей эластичности к смеси добавляют растительные масла. Формы выпуска кожных клеев достаточно разнообразны. Широкое применение, особенно в последнее время, находят жидкие пластыри в форме аэрозолей. Их наносят при первичной обработке небольших повреждений кожи в быту и промышленности, при стационарном и амбулаторном лечении в различных отраслях медицины (гинекологии, дерматологии, хирургии). Кроме того, такие препараты, как коллодий и его производные, клеол фурапласт и другие, выпускаются во флаконах. Фактически это пленкообразующие растворы нитроцеллюлозы или природных и синтетических смол (канифоли, перхлорвиниловой смолы, формальдегидной смолы и др.) в органических растворителях (эфире, этаноле, ацетоне, реже хлороформе, диметилформамиде). С целью обеспечения необходимых эластичных свойств к жидким пластырям добавляют различные пластификаторы.

В качестве пластификаторов широко используют растительные масла (подсолнечное, касторовое), линетол, дибутилфталат, триацетин (глицерина триацетат), спирт цетиловый.

Ниже приведены наиболее распространенные представители кожных клеев.

Коллодий (Collodium) — это 4%-ный раствор коллоксилина в смеси, состоящей из 20 частей этанола и 76 частей эфира. Применяется для закрепления хирургических повязок и покрытия небольших ран и ссадин.

Коллоксилин (нитроцеллюлоза) представляет собой смесь моно- и динитрокетчатки целлюлозы. Это взрывчатое вещество, поэтому транспортируют его в виде безопасного водного студня. Для приготовления пластыря воду из студня вытесняют этанолом, при этом образуется алкоголь коллоксилина, который впоследствии растворяют в эфире.

Клей используется для закрепления на коже хирургических повязок и покрытия небольших ран и ссадин.

Коллодий эластичный (Collodium elasticum) — это коллодий, к которому для придания более выраженной эластичности в качестве пластификатора добавлено 3% масла касторового. После испарения растворителя оставляет на коже эластичную пленку.

Жидкость мозольная (Liquor ad clavos) состоит из 1 части кислоты салициловой, 1 части 96%-ного этанола, 8 частей коллодия и 0,01 части бриллиантового зеленого.

Коллапласт (Collaplastum) представляет собой 5%-ный раствор масла касторового в коллодии.

Микропласт (Microplastum) — это 1%-ный раствор левомецетина в коллапласте.

Жидкость Новикова (Liquor Novicovi) имеет следующий состав: 2 части танина, 0,2 части бриллиантового зеленого, 0,2 части 96%-ного этанола, 0,5 части масла касторового и 20 частей коллодия. Назначается для обработки ссадин и трещин.

Фурупласт (Furoplastum) состоит из 0,25 частей фурацилина, 100 частей смолы перхлорвиниловой (выполняет роль пленкообразователя), 25 частей диметилфталата (применяется в качестве пластификатора), 400 частей ацетона и 475 частей хлороформа. Образует эластичную пленку, устойчивую при контакте с водой. Используется для обработки мелких травм кожи.

Клей БФ-6 представляет собой 20%-ный этанольный раствор синтетической формальдегидной смолы из группы резолов, содержит поливинилбутираль (бутвар) в качестве пластифицирующего вещества, применяется для обработки ссадин и трещин.

Клеол (Cleolum) имеет следующий состав: 45 частей канифоли, 37 частей этанола 95%-ного, 17 частей эфира, 1 часть масла подсолнечного. Для приготовления клеола канифоль растворяют гравитационным способом в этаноле, а затем к полученному раствору добавляют масло подсолнечное и эфир. Раствор отстаивают в течение суток и фильтруют. Препарат стандартизуют по кислотному числу (60—93) и сухому остатку (45—54%). Используется для фиксации хирургических повязок на коже.

Церигель (Cerigelum) имеет состав: 4 части поливинилбутираля, 0,2 части цетилпиридиния хлорида, 100 частей спирта этилового 96%, представляет собой прозрачную бесцветную, несколько вязкую жидкость, обладающую значительной антибактериальной активностью, применяют в основном для образования пленки на

руках хирурга и медицинского персонала перед операциями и медицинскими манипуляциями при заготовке крови, производстве бактериальных препаратов. Пластыри упаковывают в воощаную, парафинированную, пергаментную бумагу, целлофан, флаконы, картонную или иную тару. Хранят их в прохладном, защищенном от света месте, вдали от огня.

Горчичники

Горчичники (*Sinapismaia*) являются разновидностью каучуковых пластырей. Они представляют собой прямоугольные листы бумаги размером обычно $8 \times 12,5$ см, которые с одной стороны покрыты каучуковым клеем и порошком обезжиренных семян горчицы толщиной 0,3—0,55 мм. Горчичный порошок получают из семян горчицы черной (*Semina Sinapis nigra*) или сарептской (*Semina Sinapis juncea*). Семена именно этих сортов содержат гликозид синигрин, расщепляющийся под влиянием фермента мирозина на глюкозу, калия гидросульфат и эфирное масло горчичное (аллилизотиоцианат), которое и вызывает сильное раздражение и гиперемию кожи. Этот гидролиз быстро протекает лишь при температуре не ниже 37°C , поэтому горчичники непосредственно перед употреблением опускают на несколько секунд в воду указанной температуры и накладывают на кожу в нужном месте, где через 3—5 мин начинаются покраснение и жжение. Большое количество жирного масла (до 35%), содержащегося в семенах, может вызвать прогоркание порошка и ухудшить терапевтический эффект горчичников. Поэтому горчичные семена предварительно обезжиривают на специальном гидравлическом прессе холодным прессованием. Остатки масла удаляют экстрагированием жмыха бензином в циркуляционном аппарате. Технологический процесс изготовления горчичников включает несколько стадий: приготовление каучукового клея, получение горчичной массы путем смешивания каучукового клея с равным количеством порошка горчицы, намазывание горчичной массы на бумагу, сушку, разрезывание и укладку готовых горчичников в пачки. Заключительные этапы процесса (намазывание, сушка и резка горчичников) осуществляются на установке непрерывного действия. Бумага проходит под ванной для намазывания, в которой содержится горчичная масса, и покрывается сверху слоем толщиной 0,3—0,5 мм. Намазанная бумага поступает в сушиль-

ную камеру, где сушится в течение 45 мин при температура 80°C. Готовую горчичную ленту разрезают на листорезальной машине на листы размером 75 × 76 × 90 см, которые затем охлаждают в течение 24 ч, после чего листы разрезают на отдельные горчичники и отбраковывают. Существует еще один способ изготовления горчичников, при котором бумажную ленту вначале смазывают раствором клея (раствором каучука), а затем на нее просеивается порошок горчицы, покрывающий тонким и ровным слоем свеженамазанную клейкую поверхность. Впоследствии бумагу пропускают между вальцами, которые уплотняют слой горчицы, и сушат. Пачки горчичников хранят только в сухом месте, так как в присутствии влаги может протекать гидролиз синигрина. Срок хранения горчичников составляет 8 месяцев. Контроль качества горчичников производят по содержанию аллилизотиоцианата, которого в одном горчичнике (площадью 100 см²) должно быть не менее 0,0119 г. При этом качественный горчичник, смоченный в течение 5—10 с в воде при температуре 37°C и плотно приложенный к коже руки, должен вызывать сильное жжение и покраснение кожи не позже, чем через 5 мин.

Глава 5

СУММАРНЫЕ ОЧИЩЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Новогаленовые (суммарные очищенные препараты) препараты (Praeparata neogalenica) — максимально очищенные экстракционные препараты. Это группа фитопрепаратов, содержащих в своем составе комплекс действующих веществ в их природном (нативном) состоянии, максимально освобожденных от сопутствующих веществ.

Первым препаратом этой группы был дигипурат, полученный в XIX в. в Германии А. Готлибом.

Преимущества:

- 1) повышенная стабильность;
- 2) устранение побочного вредного действия;
- 3) возможность применять в виде препаратов для инъекций.

Технологическая схема производства

1. Подготовка растительного материала и экстрагента (смеси экстрагентов).
2. Экстракция.
3. Концентрирование вытяжки.
4. Очистка вытяжки.
5. Выпаривание. Проводится так же, как при получении густых сухих экстрактов.
6. Сушка. Проводится так же, как при получении густых сухих экстрактов.
7. Стандартизация.
8. Получение лекарственной формы.

Основные стадии производства

Подготовка сырья

Проводится так же, как и при производстве галеновых препаратов. Экстрагент подбирается таким образом, чтобы он максимально растворял действующие вещества и минимально сопутствующие.

Кроме того, экстрагент должен быть адсорбентом.

Ассортимент экстрагентов:

- 1) вода;
- 2) водные растворы кислот, щелочей, солей;
- 3) этиловый спирт различной концентрации;
- 4) смеси растворителей (хлороформ или хлористый метилен с этанолом в соотношении 25:5).

Экстракция

При выборе метода экстракции стремятся с наименьшей затратой времени и экстрагента получить концентрированные вытяжки без использования дополнительных технологических стадий (упаривания).

Методы экстрагирования:

- 1) противоточная экстракция;
- 2) мацерация с циркуляцией экстрагента;
- 3) мацерация с перемешиванием (с мешалками);
- 4) циркуляционная экстракция;
- 5) дробная мацерация по принципу противотока (с делением сырья на части);
- 6) вихревая экстракция (быстроходные мешалки).

Концентрирование вытяжки

Из полученного на второй стадии извлечения экстрагент удаляют упариванием в роторных испарителях, в которых вытяжка подвергается кратковременному контакту с поверхностью теплоносителя при глубоком вакууме (остаточное давление 1333,22—1999,83 Н/м²). Для уменьшения потерь органического растворителя на всех стадиях упаривания охлаждение паров проводят рассолом.

Очистка вытяжки

Проводится для выделения комплекса действующих веществ, свободного от сопутствующих веществ.

Методы очистки:

- 1) смена растворителя (обратно в отношении полярности);
- 2) денатурация;
- 3) высаливание;
- 4) спиртоочистка;
- 5) диализ, электродиализ;
- 6) сорбция (различные виды);
- 7) экстракционные методы очистки в системе «жидкость — жидкость» (при наличии двух несмешивающихся жидкостей).

Смена растворителя проводится при отгонке экстрагента и добавлении к остатку растворителя, имеющего обратную полярность. Для удаления гидрофобных веществ (хлорофилла, смол) к остатку добавляют воду. Растворимость гидрофобных веществ понижается, и они выпадают в осадок. Его удаляют фильтрованием или центрифугированием. Для удаления сапонинов к спиртовым извлечениям после отгонки экстрагента добавляют эфир.

Денатурация — процесс необратимого видоизменения белков под воздействием внешних факторов (нагрева, ультразвука). Белки теряют растворимость и образуют осадок.

При высаливании под действием значительных количеств раствора сильного электролита высокомолекулярные природные соединения (биополимеры: белки, камеди, слизи, пектины) выпадают из вытяжек в осадок. Механизм высаливания состоит в том, что добавляемые анионы и катионы солевого раствора гидратируются, отнимая воду у молекул биополимера, способствуя их слипанию. Способность к высаливанию наиболее выражена у анионов солей. По силе высаливающего действия анионы и катионы располагаются в следующие ряды убывающей активности:

$(\text{SO}_4)_2 \rightarrow \text{цитрат} \rightarrow \text{ацетат} \rightarrow \text{Cl} \rightarrow \text{NO}_3 \rightarrow \text{CNS} ;$

$\text{Li}^+ \rightarrow \text{Na}^+ \rightarrow \text{K}^+ \rightarrow \text{Pb}^+ \rightarrow \text{Cs}^+.$

Эти ряды называются липотропными. Наибольший эффект у лития сульфата. На практике чаще используют натрия сульфат, натрия и аммония хлориды.

Спиртоочистка. Этанол является сильногидрофильным веществом. При добавлении его в концентрации не ниже 70% образуется осадок биополимеров. Механизм аналогичен высаливанию электролитами.

Диализ, электродиализ. Молекулы биополимеров имеют большие размеры и не могут проходить через полупроницаемые мембраны. В то время как вещества с меньшими размерами свободно проходят через них. Процесс диализа протекает обычно очень медленно.

Он может быть ускорен при прохождении электрического тока. Установка для электродиализа состоит из ванны, разделенной полупроницаемыми мембранами на три отсека. В крайние отсеки опущены катод и анод. В средний отсек наливается вытяжка. Катионы под действием электрического тока двигаются через полупроницаемые перегородки к аноду, анионы — к катоду. Отвод вытяжки очищенных растворов производится непрерывно или периодически.

Сорбция (различные виды):

- 1) адсорбция — поглощение вещества на поверхности сорбента (углем активированным, алюминия оксидом, силикагелем);
- 2) абсорбция — поглощение вещества всем объемом твердого или жидкого сорбента;
- 3) хемосорбция — поглощение веществ с образованием химических соединений (ионообменных смол).

Чаще всего используется адсорбция, так как она избирательна и обратима. Сначала сопутствующие или действующие вещества поглощаются твердым сорбентом, а затем происходит выделение поглощенных веществ из адсорбента или их десорбция.

Экстракция в системе «жидкость — жидкость». В результате взаимодействия экстрагент с исходной жидкостью получают экстракт — раствор извлеченных веществ и рафинат — остаточный исходный раствор с резко уменьшенным количеством извлеченных веществ.

Стадии процесса очистки:

- 1) смешивание исходного раствора с экстрагентом для создания между ними тесного контакта;
- 2) разделение двух несмешивающихся жидких фаз;
- 3) регенерация экстрагента, т. е. удаление его из экстракта и рафината.

Используют три основных типа экстракторов жидкости жидкостью:

- 1) смесительно-отстойные;
- 2) колонные;
- 3) центробежные.

Наиболее эффективны центробежные экстракторы.

Стандартизация

Проводится по действующим веществам биологическими или химическими методами.

Биологически осуществляется на лягушках, кошках или голубях.

Получение лекарственной формы.

После стандартизации полученное кристаллическое вещество:

- 1) растворяют в соответствующем растворителе, добавляют консерванты, стабилизаторы. Получают препарат для перорального применения, капли, растворы;
- 2) смешивают со вспомогательными веществами для получения таблеток, гранул, суппозиториев.

Частная технология

Сырье для производства препаратов

Препараты сердечных гликозидов

Из наперстянки пурпурной, крупноцветковой получают дигитоксин, гитален, кордигит.

Из наперстянки шерстистой — ланатозид.

Из наперстянки ржавой — дигален-нео.

Из листьев ландыша — коргликон.

Из травы горицвета — адонизид.

Препараты алкалоидов

Спорынья (рожки) — эрготал — сумма фосфорно-кислых солей, алкалоидов — эрготамина гидротартрат (малеат).

Корки раувольфии змеинной и раувольфии конвертифлоры — раунатин — сумма алкалоидов (резерпина, серпентина, аймалина и др.).

Препараты флавоноидов

Бессмертник песчаный — фламин — сумма флавоноидов (флавонола, флавона, флавонона).

Препараты полисахаридов

Трава алтея лекарственного — мукалтин.

Антибактериальный препарат

Листья эвкалипта — хлорофиллипт — смесь хлорофилла «А» и «Б» — 1%-ный спиртовой или масляный раствор.

Очистка извлечения

1. Смена растворителя. Спиртохлороформный экстракт, полученный из испарителя аппарата, упаривают до объема, равного массе травы (можно в аппарате Сокслета). Добавляют равное ко-

личество воды. Отгоняют остатки хлороформа, при этом в осадок выпадают смолы, хлорофилл и другие гидрофобные вещества, нерастворимые в воде.

2. Адсорбция сопутствующих веществ (красящих, свободных смоляных кислот, некоторых ВМС) на окиси алюминия (для хроматографии). Добавляют адсорбент при постоянном перемешивании. Окись алюминия определяют фильтрованием.

При стандартизации в фильтрате определяют биологическую активность на лягушках.

Получение лекарственной формы: к фильтрату добавляют этанол, хлорбутанол гидрат и воду так, чтобы в 1 мл готового продукта содержалось 20% этанола, 0,5% хлорбутанола гидрата.

Глава 6

МЫЛА

Мыла (*Sapo*) — химические соединения или смесь соединений, образующихся при взаимодействии анионов жирных кислот с катионами органических или неорганических оснований. Поверхностно-активными свойствами обладают соединения высших жирных кислот вследствие образования поверхностно-адсорбционных слоев (натрия стеарата, аммония олеата, магния олеата, триэтаноламмония пальмитата). Натриевые, калиевые мыла и мыла органических оснований образуют эмульсии прямого типа «масло — вода». Мыла щелочно-земельных и поливалентных металлов образуют эмульсии обратного типа «вода — масло». Для их образования используют магния олеат. Например, основа Грядунной: 20,0 магния олеата; 30,0 вазелина; 50,0 воды очищенной. Широкого практического применения такие ПАВ не нашли. Наиболее широко применяются эмульгаторы (ПАВ) неионогенного типа: высокомолекулярные алифатические жирные спирты и их производные, эфиры многоатомных спиртов, жирсахара.

Высокомолекулярные алифатические спирты

Главным источником получения высокомолекулярных алифатических спиртов и их производных является кашалотовый жир. Высокой эмульгирующей способностью обладают лауриловый, цетиловый, стеариловый спирты. Введение их в основы в количестве 5—10% позволяет инкорпорировать до 50% воды или водных растворов лекарственных веществ. Довольно перспективным эмульгатором для липофильно-гидрофильных основ, стабилизации эмульсий, суспензий, линиментов является натрия лаурилсульфат (*Natrii laurylsulfas*) — эфир серной кислоты и лаурилового спирта. Входит во многие фармакопеи мира. Натрия додецилсульфат получают путем обработки лаурилового спирта

серной кислотой с последующей нейтрализацией сульфозэтерифицированного спирта натрия гидроксидом. Внешне это белый или слегка желтоватый порошок, растворимый в воде с образованием слегка опалесцирующего раствора. Будучи анионным ПАВ, натрия лаурилсульфат обладает высокой эмульгирующей способностью, это делает его весьма перспективным при разработке новых липофильно-гидрофильных основ, стабилизации линиментов, эмульсий и суспензий. Пример основы с натрия лаурилсульфатом: 10,0 г натрия лаурилсульфата; 250,0 г стеарилового спирта; 250,0 г вазелина; 120,0 г глицерина; 370,0 г воды очищенной. Эмульгатор № 1 (*Emulgens* № 1) состоит из смеси натриевых солей серно-кислых эфиров высокомолекулярных спиртов кашалотового жира с числом углеродных атомов от 16 до 18 (15%) и чистых спиртов (85%). Кроме этого, в состав эмульгатора входят цетиловый, октадециловый и другие спирты. Внешне это твердая масса буровато-желтого цвета, жирная на ощупь, со специфическим запахом, плавящаяся при температуре 50—58°C. Практически нерастворим в воде, растворим в эфире, легко растворим в хлороформе. Хорошо смешивается с маслами, обладает высокой эмульгирующей способностью (1 часть эмульгатора способна заэмульгировать 9 частей воды). Образует эмульсию типа «масло — вода». Эмульгатор можно применять с другими ПАВ — натрий-КМЦ, эмульгатором Т-2 и др. Добавляется в количестве 10—20% в основы линиментов и мазей. В настоящее время широко применяется эмульгатор № 1, получаемый синтетическим путем. Он представляет собой смесь натриевых солей серно-кислых эфиров высокомолекулярных спиртов с чистыми спиртами этой же фракции в соотношении 3:7. Используется как эмульгатор в мазевых основах, линиментах и других лекарственных формах, входит в состав мазей «Ундецин», «Цинкундан», «Апилак».

Высокомолекулярные циклические спирты и их производные

Главным природным источником получения этих ПАВ является ланолин. Среди них наибольшего внимания заслуживают спирты шерстного (шерстяного) воска — неомыляемая фракция ланолина, представляющая собой смесь алифатических спиртов с числом углеродных атомов от 27 до 30. Получают омылением ланолина растворами щелочей с целью увеличения количества

спиртов ланолина. Содержат примерно 30% холестерина (чем и объясняется высокая эмульгирующая способность), 25% три-терпенов, 15% ациклических диолов, 30% неомыляемых веществ. Внешне это твердая масса желто-коричневого цвета, хрупкая на холоде и размягчающаяся при нагревании, со слабым характерным запахом, плавящаяся при температуре 58—60°C. Обладают высокой эмульгирующей способностью (могут воспринимать до 180 частей водных растворов, образуют эмульсии типа «масло — вода»). В отличие от ланолина, спирты шерстного воска не вызывают аллергии, совместимы со многими лекарственными веществами. Спирты шерстного воска входят в состав одной из абсорбционных основ: 6,0 г спирты шерстного воска; 10,0 г вазелин; 24,0 г церезин; 60,0 г масло вазелиновое. Эта основа может быть использована для изготовления мазей с серой, цинка оксидом, кислотами (салициловой, борной), дегтем, стрептоцидом, йодом. Срок годности мазей — 2 года. Из других производных ланолина перспективны для фармацевтической технологии полиоксиэтилированный, гидрированный и ацетилованный ланолин. Полиоксиэтилированный ланолин — продукт присоединения этилена оксида к эфирам ланолина. Обладает способностью растворяться в воде и разбавленном этаноле. Водорастворимый ланолин выпускается промышленностью под названием «Водлан-45» с рН-8 и «Водлан-60» с рН-7,1. В количестве до 3% с водой образует мягкие основы (кремы). В результате каталитической гидрогенизации ланолина получают гидрогенизированный ланолин — так называемый гидролин, обесцвеченный, дезодорированный продукт, который не имеет неприятного запаха и липкости, обладает плотной консистенцией, высокой эмульгирующей способностью. Так называемый ацетилованный ланолин получают путем обработки ланолина уксусным ангидридом. Это вещество имеет низкую величину когезии (липкости), лишено неприятного запаха, растворяется в вазелиновом масле. В эмульсионные основы его добавляют обычно в количестве от 1 до 5%. Такие основы устойчивы при низких температурах.

Эфиры многоатомных спиртов

В качестве многоатомных спиртов используют этиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин, сорбит, маннит и др. К этой группе эмульгаторов относятся в первую очередь производные поли-

меризованного глицерина эмульгаторы Т-1 и Т-2, применяемые в производстве маргарина. Эмульгатор Т-1 (*Emulgens* Т-1) является смесью моно- и диэфиров диглицерина и стеариновой кислоты. Представляет собой твердый продукт с температурой плавления 50—58°C. Эмульгатор Т-2 (*Emulgens* Т-2) является смесью моно- и диэфиров триглицерина пальмитиновой и стеариновой кислот. Твердая, воскообразная масса желтого или светло-коричневого цвета с запахом стеарина, плавящаяся при температуре 40°C. Эмульгатор Т-2 используется не только в липофильно-гидрофильных мазевых основах, но и как стабилизатор и пластификатор в технологии эмульсий, линиментов, суппозиторий. Кроме того, он применяется для приготовления мази анальгина и натрия цитрата, мази теофилиновой 10%-ной, консистентной эмульсионной основы типа «вода — масло», используемой в качестве заменителя свиного жира: 60 г вазелина; 10 г эмульгатора Т-2; 30 мл воды очищенной или 55 г вазелина; 15 г эмульгатора Т-2; 30 мл воды очищенной. Сплавляют Т-2 с вазелином и добавляют горячую воду (90—95°C) при энергичном перемешивании и охлаждении до получения белой пышной массы. Первый состав используют в теплое время года, второй — в холодное. Эта основа входит вместо свиного жира в состав мазей серной, с калия йодидом, скипидарной, мази «Сунорэф». В группу эфиров многоатомных спиртов входят производные ангидросорбита и олеиновой кислоты (сорбитанолеат, пентаэритрита) и олеиновой кислоты (пентол). Хорошие эмульгирующие свойства этих эмульгаторов, биологическая безвредность, отсутствие раздражающего действия на кожу обусловили их широкое применение в косметических кремах. Пентол (*Pentolum*) представляет собой смесь моно- и диэфиров четырехатомного спирта пентаэритрита и олеиновой кислоты. Это маслянистая жидкость золотисто-желтого цвета, которая в неограниченных количествах смешивается с водой, углеводородами, жирами и маслами. Пример основы типа «вода — масло» с пентолом (В.М. Грецкого): 38,0 г вазелина; 60,0 г воды; 2,0 г пентола. Эта основа устойчива при хранении, замораживании, нагревании. Входит в состав мазей (с калия йодидом, серной, камфорной, дерматоло-скипидарной) и косметических кремов («Восторг», «Янтарь», «Нектар» и др.). Из эфиров многоатомных спиртов широкое применение в технологии мазей, линиментов, эмульсий, суспензий нашли производные шестиатомного спирта сорбитана и высших жирных кислот — спены и их полиоксиэтильные производные — твины. Спены (*Span*) — это сложные эфиры спирта

сорбитана с высшими жирными кислотами. Их получают дегидратацией гексаола сорбита, в результате чего образуется смесь тетрагидропирановых и тетрагидрофурановых спиртов (сорбитана и сорбида). Используются как эмульгаторы для получения эмульсионных мазевых основ. В нашей стране наиболее распространен сорбитанолеат (спен-80), который дает эмульсию типа «вода — масло». Эмульсии устойчивы при температурных условиях от -15 до $+50^{\circ}\text{C}$. ПАВ растворим в маслах, этиловом спирте, совместим со многими лекарственными веществами. Входит в состав основы Грецкого и Благовидовой: 47,5 г вазелина, 50 мл воды; 2,5 г сорбитанолеата. Для ее приготовления вазелин смешивают с сорбитанолеатом, добавляют воду при температуре $60\text{—}70^{\circ}\text{C}$, эмульгируют. При этом образуется густая сметанообразная, легко размазываемая масса. Основа не оказывает токсического действия на кожу. Твины (*Tween*) представляют собой эфиры полиоксиэтилированного сорбитана и высших жирных кислот. Различные виды твинов друг от друга отличаются остатками высших жирных кислот и степенью полимеризации этилена оксида. Эти эмульгаторы хорошо растворяются в воде и органических растворителях, хорошо смешиваются с углеводородами и жирами, поддерживают стерилизацию. Находят широкое применение как солюбилизаторы и стабилизаторы в суспензиях, эмульгаторы для получения эмульсий типа «масло — вода». Входящие в состав различных препаратов твины снижают антибактериальное действие лекарственных веществ. Наиболее распространен среди твинов, используется как компонент основ: 7,0 г твина-80; 17,0 г цетилового спирта; 25,0 г вазелина; 15,0 г глицерина; 36 г воды очищенной или 10,0 г твина-80; 25,0 г цетилового спирта; 45,0 г вазелина; 20,0 г масла вазелинового.

Жирсахара

Неполные сложные эфиры высших жирных кислот и сахарозы, применяемые в пищевой промышленности, в производстве косметических средств, с успехом могут быть использованы в технологии мазей и линиментов. Получают этерификацией сахара метиловым эфиром соответствующей высшей жирной кислоты в присутствии катализатора — калия карбоната. Представляют собой кристаллические вещества, обладающие различной эмульгирующей способностью, стабилизируют основы типа «масло — вода».

ОРГАНОПРЕПАРАТЫ

Органопрепараты — особая разновидность лекарственных препаратов, изготовленных из тканей и органов высших животных. Этим препаратам присущи следующие свойства: дублирование работы поврежденной или недоразвитой системы или органа, доставка других лечебных средств (минеральных или растительных) к патологическому очагу. Уровень функционального совершенства каких либо органов или системы органов определенного животного организма позволяет произвести выбор органа для производства требуемого органопрепарата. К примеру, субстрат суставов молодняка крупного рогатого скота можно использовать при лечении воспалительных и дистрофических заболеваний костно-суставного аппарата, лимфатические и кроветворные органы лошади — при изготовлении органопрепаратов для лечения заболеваний системы кроветворения и т. д. Применяться препараты из здоровых органов высших животных с лечебной целью начали в начале 20-х гг. XX в.

Новым в применении является то, что эти лечебные вещества, сделанные из органов высших животных, действуют очень избирательно, регулируя жизненные процессы в человеческом организме.

Эти лечебные препараты особенно важны, когда имеется ослабление жизненного начала в человеческом организме. Установлена эффективность органопрепаратов как при функциональных нарушениях, так и при недоразвитии органов и систем.

Органопрепараты, изготовленные из эмбрионов, позволяют создать связь с тремя зародышевыми листками, которые лежат в основе формирования и развития трех основных систем органов человека.

Это дает возможность остановить и вернуть далеко зашедшие патологические изменения в организме на ту ступень, когда он снова можно проводить эффективную коррекцию.

Классификация органопрепаратов

1. По природе веществ.

- 1) препараты гормонов;
- 2) препараты ферментов;
- 3) препараты аминокислот;
- 4) препараты витаминов;
- 5) препараты неспецифического действия.

2. По технологии получения:

- 1) высушенные и измельченные органы животных;
- 2) экстракционные препараты;
- 3) индивидуальные лекарственные вещества, получаемые глубокой очисткой препараты для парентерального введения.

Животное сырье быстро портится, подвергается микробной порче, поэтому особое внимание уделяется подготовке сырья.

Свежие органы и ткани быстро перерабатывают или чаще всего консервируют такими способами, как:

- 1) *замораживание* при $t = -30 \text{ — } 40^{\circ}\text{C}$.

В таком виде сырье можно перевозить в холодильных установках и хранить при $t = -18 \text{—} 15^{\circ}\text{C}$ в течение 1 года;

- 2) *консервирование* органическими растворителями (спирт, ацетон). Происходит частичное обезвоживание сырья и одновременно обезжиривание.

Удаление влаги можно проводить сублимационным высушиванием биологического сырья;

- 3) *засаливание* натрия хлоридом или его концентрированным раствором.

Технология приготовления органопрепаратов

Зависит от типа получаемого препарата.

Препараты из высушенных желез и тканей

Тиреоидин (*Thyreoidinum*) — препарат гормонов щитовидной железы.

Адиурекрин (*Adiurecrinum seu*).

Питуитрин сухой (*Pituitrinum siccum seu*) — препарат гормонов задней доли гипофиза.

Технологическая схема получения препаратов

1. Измельчение.
2. Сушка.
3. Обезжиривание.
4. Удаление органического растворителя.
5. Измельчение и получение порошка препаратов.
6. Стандартизация.
7. Получение лекарственной формы.

Сырье (щитовидная железа или задние доли гипофиза) размораживают, освобождают от примесей, промывают водой и измельчают на волчках-мясорубках до фарша.

Бережное высушивание фарша проводят в вакуум-сушильном шкафу при температуре не выше 40°C в вакууме.

Обезжиривание высохшего фарша осуществляют в аппарате Сокслета органическими растворителями, хорошо извлекающими жиры (ацетоном, бензином, петролейным эфиром). Остатки растворителя удаляют в вакуум-сушильных шкафах.

Сухой обезжиренный материал измельчают в фарфоровых шаровых мельницах. Выпускают в виде порошка или таблеток.

Тиреоидин (*Tyreoidinum*) — препарат щитовидной железы; стандартизуют по содержанию органически связанного йода, которого должно быть 0,1—0,23%. Выпускается в таблетках, покрытых оболочкой, по 0,05 и 0,1 г.

Адиурекрин (*Adiurecrinum seu*) — гормональный препарат задней доли гипофиза. Активность определяют биологическим методом по способности повышать артериальное давление у крыс. Порошок выпускается в стеклянных флаконах по 1,5 и 10 г.

Экстракционные препараты для внутреннего применения

Препараты ферментов слизистой оболочки желудка.

Для пепсина сырьем служит слизистая оболочка желудка свиней, где он образуется в виде профермента — пепсиногена. Пепсиноген активируется кислотой хлороводородной и с помощью образовавшихся молекул пепсина.

Измельченные ткани экстрагируют водой подкисленной кислотой хлористо-водородной до pH = 1,9–2,3 методом мацерации при $t = 40^{\circ}\text{C}$.

Экстракт сливают, отделяют от верхнего слоя жира.

Для высаливания добавляют 20–25%-ный раствор NaCl.

Пепсин выделяется из раствора и всплывает на поверхность.

Сушку выделившегося пепсина проводят в вакуум-сушильном шкафу при $t = 35\text{—}40^\circ\text{C}$.

Измельчение осуществляют в шаровой мельнице.

Стандартизация устанавливается по способности переваривать белок куриного яйца.

Препараты поджелудочной железы

Ткани поджелудочной железы измельчают и экстрагируют методом мацерации водой, подкисленной уксусной кислотой, и настаивают при $t = 10^\circ\text{C}$. Экстракт отделяют центрифугированием.

В экстракте создают щелочную среду с $\text{pH} = 8,1$, добавляют CaCl и затравку — панкреатин.

Настаивают сутки при $t = 5^\circ\text{C}$.

Для очистки подкисляют до $\text{pH} = 6,0$; при этом в изоэлектрической точке осаждаются балластные белки.

Осадок отделяют, обезжиривают ацетоном.

Сушку проводят в вакуум-сушильном шкафу при $t = 40^\circ\text{C}$.

Измельчают препарат в шаровой мельнице.

Стандартизация панкреатина устанавливается по способности переваривать белок казеин в слабощелочной среде.

Препараты неспецифического действия

Пантокрин. Сырьем являются неокостенелые рога (панты) марала, пятнистого оленя, изюбра.

Сухие рога очищают от кожи и шерсти, распиливают на части.

Экстракция проводится 50%-ным этанолом, подкисленным уксусной кислотой до $\text{pH} = 5,6\text{—}5,8$ методом дробной мацерации.

Очистка извлечения от белков осуществляется отстаиванием при $t = 4\text{—}8^\circ\text{C}$ 5—7 суток с последующим фильтрованием.

Препарат стандартизуют по сухому остатку и pH спиртового экстракта.

Использование в косметологии

В настоящее время органопрепараты стали широко применяться в косметологической практике. Основным способом проникновения этого вида органопрепаратов является диффузия, которая легко и быстро осуществляется в ткань интерстиция. Для органопрепаратов, особенно липосомных, характерно также быстрое

преодоление мембранных барьеров, что обусловлено их органо-тканевым тропизмом. Достигнув гомологичной ткани (органа), органопрепараты одинаково хорошо проникают как во внеклеточное пространство, так и внутрь клетки.

В косметологической практике применяются методики биолифтинга (мезотерапии органопрепаратами) для омоложения лица, шеи, декольте. В основу биолифтинга входят препараты:

- 1) фетальной кожи (оказывают регенеративное и ревитализирующее действие, стимулируют синтеза коллагена и гиалуроновой кислоты);
- 2) фетальной мышечной ткани (для активации метаболизма мышц, восстановления тонуса мимических мышц, стимуляции синтеза карнозина, обладающего иммуностимулирующим, регенеративным и антиоксидантным действием);
- 3) материнской части плаценты (для восстановления микроциркуляции, активации метаболизма);
- 4) препараты, состоящие из пупочного канатика (*Funiculus umbilicalis*), ювенильного тимуса, материнской части плаценты. Они стимулируют синтез молодого коллагена (второго типа), гиалуроновой кислоты фибробластами, активируют процессы их обновления и тем самым восстанавливают упругие, эластические свойства ткани. Ликвидируют иммунодефицит, укрепляют и ревитализируют соединительную ткань, активируют крово- и лимфоток. Применяются как инъекция красоты, так как обладают мощным лифтинговым эффектом.

Внутрь назначаются омолаживающие капсулы, которые представляют собой комплекс различных клеточных экстрактов из эмбриональных и фетальных тканей, необходимый для борьбы с преждевременным старением и для общей ревитализации организма.

ЧАСТЬ IV

СТЕРИЛЬНЫЕ
И АСЕПТИЧЕСКИ ПРИГОТОВЛЕННЫЕ
ЛЕКАРСТВА

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА.
ТРЕБОВАНИЯ К ПРОЦЕССАМ
ПРОИЗВОДСТВА, ХРАНЕНИЯ
И ПРИМЕНЕНИЯ.
КЛАССИФИКАЦИЯ**

Изготовление любых лекарственных форм предусматривает соблюдение производителем законодательно установленных санитарных норм, однако имеется особая группа лекарственных форм, производство которых требует строгого соблюдения условий асептики с последующей стерилизацией. Методы терапевтического использования данных лекарственных препаратов обуславливают повышенные требования к исходным материалам, лекарственным веществам, условиям изготовления и готовому продукту. Основные требования таковы: апирогенность, стерильность, стабильность, отсутствие механических включений, химическая чистота. Для отдельных препаратов оцениваются также такие параметры, как изогидричность, изотоничность, изоионичность, определенная вязкость и ионная сила. Для унификации и рационализации номенклатуры, методов анализа и необходимых требований к качеству данной группы лекарственных форм Фармакопейным комитетом Министерства здравоохранения и социального развития РФ в законодательном порядке издана нормативно-техническая документация. Это фармакопейные статьи:

- 1) медикаментозные формы для инъекций «*Formae medicamentorum pro injectionibus*»;
- 2) офтальмологические капли «*Guttae ophthalmicae*»;
- 3) вода для инъекций «*Aqua pro injectionibus*».

Частные статьи и приложения к Государственной фармакопее XI — «Стерилизация», «Проверка стерильности», «Проверка на микробиологическую чистоту», «Испытание на пирогенность», а также ряд приказов и инструкций Министерства здравоохранения и социального развития РФ.

Все стерильные и асептически изготавливаемые лекарственные формы можно классифицировать следующим образом:

- 1) инъекционные препараты (водные и лиофилизированные растворы, суспензии, эмульсии, таблетки и порошки для получения растворов и имплантации);
- 2) глазные препараты (капли, мази, пленки и пр.);
- 3) лекарства с антибиотиками;
- 4) препараты для новорожденных и детей до 1 года.

Соблюдение условий асептики и стерилизации вышеперечисленных групп препаратов обусловлены следующими факторами.

1. Для инъекционных препаратов это прежде всего способ введения в организм, сопряженный с необходимостью нарушения защитных барьеров организма (кожи, слизистых оболочек). Путем инъекций осуществляют парентеральное введение лекарственных средств (подкожное, внутримышечное, внутривенное, внутриартериальное, субарахноидальное). При введении лекарственных препаратов данными способами могут возникать различные нежелательные реакции организма (антигенные, аллергические, пирогенные); может нарушаться целостность сосудов и нервов; возможно инфицирование и попадание в ткани и сосуды механических включений; примеси могут оказать негативное воздействие на организм.

2. Выделение глазных лекарственных форм в особую группу связано с анатомическими, физиологическими и биохимическими особенностями органа зрения.

Самая чувствительная слизистая нашего организма — это слизистая оболочка глаза. Около 90% информации об окружающем мире поступает в мозг человека благодаря зрительному анализатору. В наш век стремительного развития компьютерных технологий, практически повсеместного их применения и тотального ухудшения экологии жизненного пространства нагрузка на зрение все более возрастает. Основными защитными барьерами органа зрения человека служит слезная жидкость (она содержит лизоцим, обладающий бактерицидными свойствами) и эпителий роговой оболочки. При возникновении патологических изменений органа зрения количество лизоцима в слезной жидкости резко снижается.

При повреждении эпителия роговой оболочки отмечается рост числа патогенных микроорганизмов, развивается тяжелая воспалительная реакция. Слизистая оболочка глаза очень чувстви-

на к действию внешних раздражителей — к несоответствию кислотно-основного состояния (рН) и осмотического давления вводимых в глаз веществ кислотно-основному состоянию (рН) и осмотическому давлению слезной жидкости; к наличию механических включений в лекарственных препаратах. Все это диктует определенные требования к условиям производства и качественным характеристикам глазных препаратов, таким как:

- 1) стерильность;
- 2) изотоничность;
- 3) оптимальное значение кислотно-основного состояния;
- 4) отсутствие механических включений;
- 5) химическая стабильность.

3. Лекарственные формы с антибиотиками в большинстве своем термолабильны, следовательно, подвергаться тепловым методам стерилизации они не могут.

При попадании микроорганизмов в данные лекарственные формы происходит снижение активности антибиотиков в результате воздействия на них ферментов микроорганизмов.

Следовательно, асептические условия изготовления антибиотиков изначально объясняются их фармакологическим действием.

4. Лекарственные формы для новорожденных независимо от способа применения должны изготавливаться в асептических условиях. Растворы для наружного и внутреннего применения, глазные препараты, инъекционные лекарственные формы, масла и мази для обработки кожных покровов должны быть стерильны.

Микробная контаминация лекарственных форм для новорожденных представляет серьезную угрозу для организма новорожденного ввиду незрелости защитных сил его организма.

Многочисленные обменные процессы человеческого организма только лишь устанавливаются в первые 3 месяца жизни. У новорожденных детей иные, чем у взрослых людей, уровни всасывания, метаболизма и выведения лекарственных веществ.

Очень высоко резорбтивное действие веществ, наносимых на кожу новорожденного ребенка, обладающую чрезвычайно высокой всасывающей способностью. Вышеперечисленные факты свидетельствуют о необходимости усиления контроля над процессами производства, хранения и применения лекарственных форм для новорожденных.

Итак, технология производства всех вышеперечисленных лекарственных форм предусматривает их изготовление в условиях асептики.

Глава 2

АСЕПТИКА

Общие понятия.

Требование к соблюдению условий асептики

Асептика — установленный режим работы, включающий в себя ряд организационных мероприятий, минимизирующих возможность попадания микроорганизмов в лекарственные препараты на всех этапах их производства.

При изготовлении лекарственных форм, не переносящих термическую стерилизацию, особенно строго контролируется соблюдение условий асептики. Для растворов термолабильных веществ, эмульсий, взвесей это единственный способ достижения состояния, близкого к понятию стерильного.

Лекарственные препараты должны изготавливаться в асептических условиях. Убитые при стерилизации микроорганизмы и продукты их метаболизма, оставшись в лекарственном препарате, придают ему свойство пирогенности. Пирогены, введенные парентерально в составе раствора, могут вызвать целый ряд нежелательных реакций в организме человека — озноб, повышение температуры, цианоз. Кроме внешних проявлений, возможны патологические изменения в работе внутренних органов, нарушение обменных процессов (дисфункция сердечно-сосудистой системы, нарушение углеводного обмена, изменение лейкоцитарной формулы, кровоизлияния и некрозы в тканях внутренних органов).

Чем выше микробная контаминация исходного раствора, тем выше количество пирогенных веществ в готовом препарате. Наиболее опасна в этом отношении грамотрицательная микрофлора. На внешней мембране этих бактерий находится вещество липополисахаридной природы, которое и является активной частью пирогенного комплекса. Удаление пирогенов из готовых препаратов — энергоемкий и технически сложный процесс (в условиях аптеки он в подавляющем большинстве случаев невыполним), поэтому

одной из наиглавнейших задач, стоящих перед производителями вышеперечисленных лекарственных форм, является достижение условий асептики на различных стадиях технологического процесса.

Впервые в России в лабораторных условиях разработал технологию асептического изготовления стерильных растворов в запаянных стеклянных сосудах петербургский фармацевт, профессор А.В. Пель в 1885 г.

Соблюдение условий асептики представляет собой целый комплекс мероприятий, взаимосвязанных друг с другом.

Каждый этап этих мероприятий должен быть досконально выполнен, так как невыполнение или ошибочное выполнение одного из этапов уничтожает результат всего технологического процесса.

К источникам микробной контаминации лекарственных препаратов относятся помещение, воздух, вспомогательные и упаковочные материалы, лекарственные вещества, а также работающий персонал.

Требования к условиям процесса производства и хранения различных лекарственных форм регламентируются специальными приказами и правилами, утвержденными Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Выполнение производственных функций аптеки, основы техники безопасности и производственной санитарии отражены в приказе МЗ РФ № 309 от 21.10.1997 г. «Об утверждении Инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)».

В условиях промышленного производства лекарственных средств действуют требования ОСТа 42-510-98 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств», утвержденного приказом МЗ РФ № 432 \ 512 от 03.12.1999 г., и ОСТа 42-505-96 «Стандарт отрасли. Продукция медицинской промышленности. Технологические регламенты производства. Содержание. Порядок разработки, согласования и утверждения».

В помещении, где изготавливаются лекарственные препараты в асептических условиях, должен соблюдаться высокий уровень чистоты. Комнаты моются теплой водой с мылом или моющими средствами (разрешенными Приказом МЗ РФ), производится дезинфекция и систематически удаляется пыль. Помещение осна-

щается приточно-вытяжной вентиляцией. У входа в асептический блок должны лежать резиновые коврики, которые ежедневно моют теплой водой и смачивают дезинфицирующим раствором (3%-ным раствором фенола или 1%-ным раствором формалина).

В комнате не должны находиться предметы, не имеющие отношения к процессу производства. Целесообразно в аптеках создавать асептические комплексы, сообщающиеся между собой таким образом, чтобы обеспечивалась строгая последовательность технологических процессов.

Такой комплекс включает в себя:

- 1) моечную;
- 2) стерилизационную для посуды;
- 3) ассистентскую (асептическую);
- 4) фасовочную (асептическую);
- 5) стерилизационную для лекарственных препаратов;
- 6) контрольно-маркировочную комнату.

Чистота воздуха в значительной степени влияет на технологический процесс.

Источники загрязнения воздуха:

- 1) атмосферный или вентиляционный воздух;
- 2) технологическое оборудование;
- 3) поверхности помещения;
- 4) обслуживающий персонал;
- 5) спецодежда персонала;
- 6) вспомогательные материалы.

В настоящее время внедряется использование боксов с ламинарным потоком стерильного воздуха, столы монтажные пылезащитные, а наряду с использованием бактерицидных ламп в асептическую комнату проводят нагнетание стерильного воздуха.

Для обеззараживания воздуха в асептическом блоке устанавливают неэкранированные бактерицидные облучатели с мощностью 2—2,5 Вт на 1 м³ объема помещения. Облучатели включают на 1—2 ч до начала работы в пустом помещении (без людей). В присутствии персонала могут эксплуатироваться экранированные бактерицидные облучатели, которые устанавливаются на высоте 1,8—2,0 м от пола.

Экранированные облучатели должны быть мощностью 1 Вт на 1 м² помещения при условии исключения направленного излучения на находящихся в помещении людей.

Уборка асептического блока с использованием дезинфицирующих средств проводится не реже 1 раза в смену. Асептиче-

ский блок отделяется от остальных помещений аптеки шлюзами. Персонал, изготавливающий лекарственные препараты в асептических условиях, при входе в шлюз надевает специальную обувь, моет и дезинфицирует руки, надевает стерильный халат, четырехслойную марлевую повязку, шапочку (волосы тщательно убирают под нее) и бахилы.

Следует особое внимание уделить специальной одежде, которая служит преградой для попадания выделяемых персоналом аэрозольных частиц в окружающую среду.

Технологическая одежда должна изготавливаться из ткани с минимальным ворсоотделением и по возможности не иметь электростатического заряда.

Основным требованием к одежде работников асептического блока является стерильность и ежедневная замена перед началом работы.

Комплект одежды стерилизуют в биксах в паровых стерилизаторах при 120°C в течение 45 мин или 20 мин при 132°C. Хранят простерилизованный комплект в биксах не более 3 суток.

Лекарственные средства должны храниться в стерильных биксах и штангласах.

Стерильный вспомогательный материал хранят в закрытом виде не более 3 суток. Вскрытые материалы должны быть использованы в течение 24 ч.

Срок хранения стерильной посуды, используемой для приготовления и фасовки лекарственных препаратов в асептических условиях, составляет не более 24 ч.

Не последнее место занимает вопрос личной гигиены персонала асептических блоков.

Главным образом это касается тщательного мытья и обработки дезинфицирующими растворами хлоргексидина, хлорамина и другими рук персонала.

Важным условием является предварительная стерилизация жидких дисперсионных сред (растворителей), лекарственных и вспомогательных веществ, вспомогательных и упаковочных материалов (посуды, фильтров, ваты и др.). Все эти требования детально отражены в приказах МЗ РФ.

Лекарственные вещества, необходимые для приготовления лекарственных средств в асептических условиях, хранят в плотно закрывающихся шкафах и штангласах в условиях, исключающих их загрязнение. Штангласы перед каждым заполнением моют и стерилизуют.

Стерилизация

Стерилизация лекарственных средств и вспомогательных материалов имеет важное практическое значение для обеспечения асептики.

Стерилизация (от лат. *sterilis* «бесплодный») — полное уничтожение в том или ином объекте живых микроорганизмов и их спор.

Создание условий асептики необходимо и в случае изготовления лекарственных форм для инъекций и для нестерильных лекарственных форм, при этом стерилизация рассматривается как неотъемлемый этап технологического процесса, об этом свидетельствуют приказы Минздрава СССР № 581 и 582 от 30.04.1985 г.

Государственная фармакопея XI определяет стерилизацию как процесс умерщвления в объекте или удаления из него микроорганизмов всех видов, находящихся на любых стадиях развития.

В переработке статьи «Стерилизация» Государственной фармакопеи X и создании аналогичной статьи Государственной фармакопеи XI принимали участие Всесоюзный научно-исследовательский институт фармации, Всесоюзный научно-исследовательский институт профилактической токсикологии и дезинфекции, Научно-исследовательский институт биофизики и др.

В итоге проведенных исследований из статьи были исключены следующие методы стерилизации: вследствие своей ненадежности, хотя на данный момент они все еще находят практическое применение — текучепаровая, кипячение в воде.

Проблема выбора вида и режима стерилизации лекарственных форм основывается, с одной стороны, на многообразии видов микроорганизмов и их высокой жизнеспособности, с другой — невозможностью проведения термической стерилизации из-за термолабильности многих лекарственных веществ и форм или невозможности использования других методов стерилизации. При применении любого метода стерилизации преследуется цель сохранения структуры и свойств лекарственных форм при полном освобождении их от микроорганизмов.

При этом данный метод должен быть удобным для применения в аптечных условиях (в аптеках лечебно-профилактических учреждений, например, 60—80% рецептуры составляют стерильные растворы).

Существуют различные способы стерилизации лекарственных средств и вспомогательных материалов:

- 1) физические, основанные на действии высокой температуры, ультрафиолетовых лучей, токов высокой частоты, ионизирующих излучений, вызывающих гибель микроорганизмов;
- 2) механические, заключающиеся в отделении микробов фильтрованием жидкостей через микропористые фильтры, задерживающие микробы в своих порах;
- 3) химические, основанные на бактерицидности различных химических веществ.

Основные методы стерилизации, используемые в технологии лекарственных форм:

- 1) термическая стерилизация;
- 2) стерилизация фильтрованием;
- 3) стерилизация ультрафиолетовой радиацией;
- 4) радиационная стерилизация;
- 5) химическая стерилизация.

Строгое соблюдение режимов стерилизации обеспечивает надежность используемого метода.

Термическая стерилизация

Как уже было сказано, тепловые процессы широко используются для увеличения скорости приготовления ряда лекарственных средств и скорости растворения и смешивания жидкостей. Кроме того, тепловые процессы используются для стерилизации, в частности, инъекционных растворов. Стерилизацией называется полное уничтожение в той или иной жидкости или другом объекте жизнеспособной микрофлоры. При приготовлении инъекционных растворов стерилизации подвергают посуду, вспомогательные материалы, исходные продукты и готовый раствор. В аптечной практике для стерилизации посуды и лекарств пользуются исключительно способами, основанными на воздействии высоких температур, — тепловой обработкой. Использование высокой температуры основано на необратимой коагуляции протоплазмы, пирогенетическом (температурном) ее разрушении и на повреждении ферментных систем в микробной клетке. Температура и длительность нагревания различны для различных видов микрофлоры. Большинство микроорганизмов погибает при температуре 60°C, но их споры выдерживают и значительно более высокую температуру. Текущий пар и кипящая вода убивают микроорганизмы значительно быстрее, но многие споры и в этих условиях сохраняются

в течение нескольких часов (особенно в вязкой среде). Чистый водяной пар действует сильнее, чем в смеси с воздухом. Пар под давлением (при температуре выше 100°C) убивает все микроорганизмы очень быстро. Сухой горячий воздух убивает бактерии и их споры при более высокой температуре по сравнению с водяным паром. Выбирая метод стерилизации, стремятся к полной ликвидации микрофлоры и спор, сохраняя в то же время неизменность лекарственного вещества. В фармацевтической практике применяются следующие методы.

Прокаливание

Оно является одним из наиболее надежных видов стерилизации. Прокаливание осуществляется в муфельных или тигельных печах нагреванием объекта до $500\text{--}800^{\circ}\text{C}$ или же его прокаливанием на прямом огне. Применяются для стерилизации фильтров, фарфоровых чашек и т. д. Стальные предметы стерилизовать этим способом нельзя, так как они теряют закалку и ржавеют.

Стерилизация сухим жаром

Стерилизуемый объект при этом нагревают в сушильном шкафу при температуре 180°C в течение 20—40 мин или при 200°C в течение 10—20 мин. Сухим жаром стерилизуют стеклянную или фарфоровую посуду, жиры, вазелин, глицерин, термоустойчивые порошки (каолин, тальк, кальция сульфат, цинка окись и т. д.). В сушильных шкафах нельзя стерилизовать водные растворы в стеклянной таре, так как вода при высоких температурах превращается в пар, и стекло может быть повреждено.

Стерилизация влажным жаром

При использовании этого способа стерилизации комбинируется воздействие высокой температуры и влажности. Если сухой жар вызывает главным образом пирогенетическое разрушение микроорганизмов, то влажный жар — коагуляцию белка, требующую участия воды. На практике стерилизация влажным паром проводится при температуре $50\text{--}150^{\circ}\text{C}$ и осуществляется следующими путями.

1. Кипячение. Этим способом стерилизуются резиновые предметы, хирургический (неодноразовый) инструментарий, стеклянная посуда. Применять кипячение для стерилизации инъекционных растворов не рекомендуется, так как по эффективности оно значительно уступает стерилизации паром и нередко приводит

к снижению терапевтического эффекта от применения лекарственного препарата.

2. Стерилизация текучим паром. Текучим называется насыщенный водяной пар (без примеси воздуха), имеющий давление 760 мм рт. ст. и температуру 100°C. Стерилизацию текучим паром осуществляют в паровом стерилизаторе или автоклаве в течение 15—60 мин в зависимости от объема раствора. Это самый распространенный метод стерилизации инъекционных растворов в аптеках.

3. Стерилизация паром под давлением, или автоклавирование. Осуществляется в различной конструкции автоклавах. Автоклав представляет собой герметично закрывающуюся емкость, состоящую из толстостенной стерилизационной камеры и кожуха. На автоклаве имеется предохранительный клапан, обеспечивающий выход пара при избыточном давлении, и манометр. Каждый автоклав должен иметь инструкцию по эксплуатации и уходу. Стерилизуемый объект помещают внутрь паровой камеры. Паровую камеру подвергают нагреванию. Вначале автоклав нагревают при открытом кране до тех пор, пока пар не пойдет сильной сплошной струей и не вытеснит находящийся в автоклаве воздух, который значительно снижает теплопроводность водяного пара (при содержании в водяном паре 5% воздуха она уменьшается на 50%). Во время нагревания автоклава после закрывания крана необходимо следить за давлением, параллельно с возрастанием которого увеличивается температура пара. Зависимость между температурой и давлением пара выражается следующим образом: 1 атм — 100°C; 1,5 атм — 112,7°C; 2 атм — 119,6°C; 3 атм — 132,9°C; 5 атм — 151,1°C. Автоклавирование является наиболее надежным способом стерилизации. Обычно стерилизация в автоклаве производится при 120°C в течение 5—30 мин в зависимости от объема раствора. Этим гарантируется достаточно полная стерилизация независимо от вида микроорганизма. Таким способом стерилизуют посуду, фильтры, инструменты, водные растворы устойчивых к воздействию высокой температуры лекарственных веществ, перевязочный материал.

4. Дробная стерилизация. При дробной стерилизации объект (обычно водный раствор) нагревают текучим паром при 100° С в течение 30 мин, затем раствор выдерживают при комнатной температуре в течение 24 ч, после чего снова стерилизуют в тех же условиях (30 мин при 100°C). Описанный цикл повторяют 3—5 раз. При первом нагревании погибают вегетативные формы

микроорганизмов, при последующих — вновь появившиеся формы и споры.

5. Пастеризация. Эта однократное нагревание объекта при температуре 60°C в течение 1 ч или при температуре 70—80°C в течение 30 мин. Пастеризация позволяет уничтожить вегетативные формы микроорганизмов (кроме термофильных), но не споры.

6. Тиндализация (дробная пастеризация). При тиндализации объект нагревают при температуре 60—65°C по 1 ч ежедневно в течение 5 дней или при температуре 70—80°C в течение 3 дней. Это надежный и бережный способ стерилизации термолабильных лекарственных веществ. Однако вследствие длительности он малоприменим для аптек и в настоящее время почти не используется. Таковы основные тепловые процессы, используемые в фармацевтической практике.

Паровая стерилизация

Сочетанное воздействие на микроорганизмы влажностью и высокой температурой является основой парового метода стерилизации. При создании избыточного давления достигается наиболее высокое качество стерилизации, а именно:

- 1) 0,11 — 0,02 мПа (1,1 — 0,2 кгс/см²) — температура (120 — 2)°C;
- 2) 0,2 — 0,02 мПа (2,2 — 0,2 кгс/см²) — температура (132 — 2)°C.

Пар, находящийся в состоянии равновесия с жидкостью, из которой он образуется, считается насыщенным. В таблице 22 представлена зависимость температуры насыщенного пара от давления.

Зависимость температуры
насыщенного пара от давления

Таблица 22

Давление, кгс/см ²	Температура, °C
0,5	112,7
1	119,6
2	132,9
4	151,1

Для стерилизации паром под давлением были сконструированы различные виды стерилизаторов.

По форме они могут быть цилиндрическими и квадратными, причем цилиндрические располагаются либо вертикально, либо горизонтально.

Стерилизатор состоит из трех цилиндров. Наружный цилиндр называется кожухом. Функция кожуха, с одной стороны, предохра-

нять водопаровую камеру от механических воздействий извне, с другой — делать невозможным контакт персонала со стенами парового котла, имеющими высокую температуру.

Средний цилиндр является водопаровой камерой — главной частью стерилизатора. Материалом для изготовления водопаровой камеры является высококачественная сталь. Функция среднего цилиндра — получение пара из воды.

Третий цилиндр является стерилизационной камерой, которая, вмещая стерилизуемый материал, предохраняет его от воды. Стерилизуемый материал загружается через крышку, снабженную резиновой прокладкой и центральным затвором, служащим для надежной герметизации внутреннего пространства камеры.

Верхняя часть камеры имеет отверстия, пропускающие пар, отделяя его от воды, тем самым не позволяя стерилизуемому материалу увлажняться.

Водопаровая камера имеет внутри электронагревательный элемент.

При заполнении камеры дистиллированной водой через воронку уровень наполнения отслеживается по водомерному стеклу (устройство по принципу сообщающихся сосудов).

Стерилизаторы, работающие под давлением, оснащены:

- 1) электроконтактным манометром;
- 2) мановакуумметром;
- 3) водоструйным эжектором;
- 4) насосом;
- 5) предохранительным клапаном.

Функция электроконтактного манометра — автоматическое поддержание заданного давления.

Контроль давления в стерилизационной камере осуществляет мановакуумметр.

Водоструйный эжектор после каждой стерилизации производит быстрое удаление пара, создает вакуум в камере, сушит стерилизуемый материал (это особенно актуально для стерилизации бумажных фильтров, ваты и др.).

Предохранительный клапан защищает стерилизатор от чрезмерного повышения давления пара: автоматически поднимаясь, он выпускает часть лишнего пара.

Предпочтение отдается стерилизаторам, автоматически поддерживающим указанное давление и температуру, имеющим режим просушивания вспомогательного материала (фильтровальной бумаги, марли, ваты и др.).

Часто применяются автоматические стерилизаторы типа ГК-100, ГП-280, полуавтоматические типа АВ-1, АВ-2, ВК-15 и ВК-30 (ВК — вертикальный круговой электрический, ГП — горизонтальный прямоугольный электрический односторонний, ГПД — горизонтальный прямоугольный электрический двусторонний, цифры обозначают диаметр стерилизационной камеры). Аптеки лечебно-профилактических комплексов чаще всего оснащены автоматическими стерилизаторами типа ГП-400 и ГПД-280. При отсутствии централизованного источника электроснабжения удобны в эксплуатации стерилизаторы типа ВКО-75, ВКО-50 и ВКО-16, рассчитанных на использование источника нагрева.

Стерилизационная камера во время загрузки, эжекции, разгрузки закрыта от поступления пара, так как она функционально разобщена с водопаровой камерой, хотя фактически они представляют собой единую конструкцию. Этот же факт позволяет автоматически поддерживать рабочее давление в водопаровой камере для выполнения последующей стерилизации. Материалом для изготовления обеих камер служит нержавеющая сталь.

Максимальное давление пара в стерилизационной камере составляет 2,5 кгс/см².

Преимуществом сравнительно новых паровых стерилизаторов типа ГК-100 (горизонтальный круглый) и ГП-400 (горизонтальный прямоугольный) является принудительное охлаждение стерилизуемых объектов.

Горизонтальный паровой стерилизатор ГК-100 рассчитан на работу при максимальном давлении пара 2 кгс/см².

Данный стерилизатор снабжен следующими функциональными элементами:

- 1) стерилизационной камерой;
- 2) водопаровой камерой;
- 3) парообразователем с электронагревательными элементами;
- 4) системой воздушного противодействия;
- 5) системой принудительного охлаждения объектов стерилизации;
- 6) сигнализацией режима стерилизации.

За счет системы принудительного охлаждения существенно сокращается время воздействия повышенной температуры на лекарственные вещества, в результате чего сохраняется химическая устойчивость растворов.

Стерилизатор паровой ГП-400 представляет собой прямоугольный шкаф. Рабочие элементы расположены на двух уровнях: внизу — котел-парообразователь, сверху — горизонтально расположен-

ная стерилизационная камера с дверцей, закрывающейся центральным затвором от штурвала. Панель управления представляет собой выносной электрощит, сообщаемый со стерилизатором посредством кабеля. Максимальное давление в рабочей камере составляет 2 кгс/см².

Стерилизатор паровой ГП-280 автоматически поддерживает четыре режима стерилизации. Персоналом устанавливается различная продолжительность времени (от 20 до 30 мин) и давление пара (от 1,1 до 2 кгс/см²).

Составляющие стерилизатора ГП-280:

- 1) стерилизационная камера с дверцей;
- 2) парогенератор;
- 3) электронасос;
- 4) электрощит.

Дверца камеры оснащена центральным затвором с блокировкой мембранного типа, делающей невозможным открывание дверцы при избыточном давлении внутри камеры.

Стерилизатор паровой ГПД-280 снабжен двумя дверцами, оснащенными центральными затворами и блокировкой мембранного типа. Эта модель стерилизаторов разработана для встраивания в проем стены, разделяющей стерилизационную комнату и асептический блок. Подготовка стерилизатора к работе осуществляется поэтапно. Первым этапом является заполнение дистиллированной водой водопаровой камеры через воронку водоподводящей колонки до верхней отметки при открытом кране, вентиле и крышке стерилизатора. Далее крышку стерилизатора закрывают, плотно прижимая ее болтами. Закрываются также все вентили и кран. Следующим этапом является установка на манометре предельных значений автоматического поддержания давления. Затем стерилизатор подключают к электросети. Еще один этап подготовки к стерилизации — полное удаление воздуха из аппарата. Стерилизатор для этого нагревают с открытым краном и через 15 мин после того, как пар начнет подаваться сильной струей, кран закрывают. Отсутствие воздуха в стерилизаторе определяется таким способом: трубка от выпускного крана помещается в пробирку с водой, опрокинутую в сосуд с водой. Если пар выделяется без примеси воздуха, вода из пробирки не вытесняется. Неудаленный воздух существенно снижает коэффициент теплопередачи пара (содержание 5% воздуха, снижает теплопроводность пара на 50%), что нарушает равномерный прогрев стерилизуемых материалов и делает стерилизацию ненадежной. Давление поддер-

живается автоматически, время стерилизации отсчитывается с момента установления параметров давления.

Разгрузка стерилизационной камеры начинается с того времени, когда по окончании стерилизации открывают вентиль, выпуская через него пар и конденсат, при этом стрелка манометра указывает на «0».

При необходимости просушки стерилизационного материала после выпуска пара и конденсата открываются вентили. Эжекция проводится в течение 10 мин, после этого стерилизатор можно открывать.

За работой данного вида стерилизаторов следит инспекция котлонадзора, так как эти аппараты работают под давлением. К персоналу, работающему с такими стерилизаторами, предъявляется ряд требований. Это должны быть лица, достигшие 18-летнего возраста, предварительно прошедшие медицинский осмотр, курсовое обучение, аттестацию в квалификационной комиссии и инструктаж по безопасному обслуживанию стерилизаторов.

Для растворов термостабильных лекарственных веществ рекомендуется стерилизация паром при температуре 120°C, а физико-химические свойства вещества и объем раствора определяют время стерилизационной выдержки (табл. 23).

Время стерилизационной выдержки

Таблица 23

Объем образца, мл	Минимальное время стерилизационной выдержки, мин
До 100	8
От 100 до 500	12
От 500 до 1000	15

Растворы лекарственных веществ для инъекций фасуют в простерилизованные флаконы или ампулы, герметично укупоривают и затем стерилизуют.

Стерилизации паром при температуре 120°C также подвергаются:

- 1) жиры и масла в герметично укупоренных сосудах в течение 2 ч;
- 2) стеклянные, фарфоровые, металлические изделия, перевязочные и вспомогательные материалы (халаты, марля, вата, бинты, резиновые пробки, пергамент, фильтровальная бумага и др.), стерилизующиеся в течение 45 мин;

3) установки для стерилизующего фильтрования с фильтрами. При диаметре фильтров 13 и 25 мм — 15 мин, при диаметре 47, 50, 90, 142 мм — 30 мин и для фильтров с диаметром 293 мм — 45 мин.

Стерилизация вышеперечисленных объектов проводится в специальных стерилизационных коробках или двухслойной мягкой бязевой упаковке или в пергаментной бумаге.

Кроме упомянутых режимов стерилизации, в частных статьях Государственной фармакопеи XI и другой нормативно-технической документации для некоторых случаев предусмотрена стерилизация при температуре ниже 120°C (100°C) посредством текущего пара, проводящаяся насыщенным паром. Насыщенный пар — это пар без примеси воздуха и избыточного давления, он эффективен в отношении вегетативных форм бактерий, споровые формы при этом сохраняют свою жизнеспособность.

Для стерилизации текущим паром необходимо иметь специальные стерилизаторы (металлические сосуды с крышкой и двумя отверстиями для термометра и вывода пара). На дно стерилизатора наливается вода, над которой располагается подставка с отверстиями. Для сохранения постоянства температуры при стерилизации аппарат иногда оснащается двойными стенками, при этом пар, выходя из паровой камеры, направляется в пространство между стенками.

Для стерилизации текущим паром используют аппараты типа ВКО-16, ВК-75, ВКО-75. Начало кипения воды в водопаровой камере (при присоединении стерилизатора к водопроводной сети) контролируется с помощью звукового сигнала включения и отключения стерилизатора (щелкающего звука), при этом стрелки манометра устанавливаются на 0,1 кгс/см². Вентиль на трубе, соединяющей источник пара и стерилизационную камеру, открывается в тот момент, когда давление внутри водопаровой камеры стерилизатора достигает заданной величины, при этом также открывается вентиль для выпуска воздуха и конденсата из стерилизационной камеры. При открытых кранах пар выпускается в канализацию в течение 15 мин (пока пар не будет выделяться из стерилизатора густой струей).

Таким способом достигается полное удаление воздуха из стерилизационной камеры.

Когда удаление воздуха завершено, кран для выпуска пара немного закрывается для предотвращения утечки пара и охлаждения стерилизатора. С момента начала стерилизации и в течение

заданного времени давление в стерилизационной камере сохраняется постоянным (0,1 кгс/см²).

По истечении времени стерилизации выключают нагрев стерилизатора, вентиль для ввода в стерилизационную камеру закрывают, а вентиль для выпуска пара и конденсата открывают (выпуск пара длится 5—7 мин). Когда стрелка мановакуумметра указывает на «0», следует отвинтить прижимы крышки, открыть и разгрузить стерилизатор.

В зависимости от свойств лекарственных веществ и объема стерилизуемых растворов стерилизация текущим паром при температуре 100°C должна проводиться в течение 30—60 мин. Если температура паровой камеры при нагревании стерилизатора выше температуры раствора во флаконах, эта разница температур варьируется в зависимости от объема стерилизуемых растворов. Время нагрева растворов малых объемов составляет 2—3 мин, а при стерилизации растворов объемом свыше 100 мл время стерилизации увеличивается более существенно:

- 1) объемы до 100 мл стерилизуют 30 мин;
- 2) объемы от 101 до 500 мл стерилизуют 45 мин;
- 3) объемы от 501 до 1000 мл стерилизуют 60 мин.

Растворы объемом более 1 л стерилизовать запрещено.

Эффективность различных видов термической стерилизации контролируются различными способами:

- 1) контрольно-измерительными приборами с термопарами;
- 2) максимальными термометрами;
- 3) химическими тестами;
- 4) биологическими тестами.

Для химического контроля качества стерилизации используются вещества, изменяющие свой цвет или агрегатное состояние при указанных режимах стерилизации (например, сахароза имеет температуру плавления 180°C, кислота бензойная — 122—124,5°C и др.). Для бактериологического контроля стерилизуют объект, обсемененный тест-микроорганизмами (чистыми культурами спорообразующих микроорганизмов типа *Bacillus subtilis*, *Bacillus mesenterius*, *Bacillus stearothermophilus*, нанесенными на материал, подвергаемый стерилизации).

Стерилизация фильтрованием

Фильтрование через мелкопористые фильтры — механический способ избавления растворов от нерастворимых образований с малым поперечником частиц, каковыми могут считаться

микробные клетки и споры. Государственная фармакопея XI включает этот метод стерилизации для стерилизации термостабильных растворов. Материалом для изготовления фильтров при этом являются такие материалы, как неглазурованный фарфор (керамика), стекло, асбест, пленки, пропитанные коллодием, и другой пористый материал.

В данное время используются фильтры различных конструкций, глубинные и мембранные (размеры их пор не превышают 0,3 мкм).

Глубинные фильтры бывают керамическими и фарфоровыми (размер пор 3—4 мкм), стеклянными (размер пор около 2 мкм), бумажно-асбестовыми (с диаметром пор около 1—1,8 мкм), мембранными (ультра) и др.

Механизмы задержания микробных агентов глубинными фильтрами бывают ситовыми, адсорбционными, инерционными. При фильтрации задерживаются частицы, размер которых меньше диаметра пор фильтра. Керамические фильтры (свечи) различаются величиной пор. На практике чаще всего используются бактериальные фильтры ГИКИ (ГИКИ — Государственный институт керамических изделий) двух типов: Л-5 и Ф-5. Эти фильтры изготавливаются в виде полых цилиндров, закрытых с одного конца, и с отверстием — с другого. Если фильтрование осуществляется в условиях вакуума, то фильтруемый раствор просачивается через стенки внутрь свечи, а затем выводится наружу.

При вакуумном фильтровании используются свечи Беркефельда.

При фильтровании раствор под давлением предварительно фильтруется, а затем вводится внутрь бактериологического фильтра и, просачиваясь через него, попадает в стерильный сосуд.

При фильтровании растворов под давлением используют свечи Шамберлена. Диаметр керамических фильтров составляет 3—4 мкм.

Фарфоровые фильтры, согласно положениям Государственной фармакопеи XI, перед применением должны быть простерилизованы термическим способом.

Продолжительность фильтрования должна составлять не более 8 ч.

Недостатками фильтрования через фарфоровые свечи является, во-первых, значительная длительность процесса, во-вторых, потеря части раствора в порах толстого фильтра при трудоемкости процесса очистки фильтров.

Стеклянные микропористые фильтры чаще, чем другие мелкопористые фильтры, употребляются в аптечном производстве. В стеклянных сосудах закрепляются фильтры, имеющие вид дисков или пластинок (изготовленных из зерен стекла с диаметром до 2 мкм). Для фильтрования при помощи вакуума удачной моделью являются стеклянные бактериологические фильтры-воронки, впаянные в колокол, производимые в Германии на заводах Шотта. В боковой поверхности колокола имеется трубка, посредством которой создаются условия вакуума. Фильтруемые растворы пропускаются через стеклянные пластины с диаметром пор 0,7—1,5 мкм (фильтр-воронку). Далее стерильный фильтрат поступает в склянку, расположенную внутри колокола под фильтром-воронкой. Перед применением фильтры-воронки стерилизуют паром при избыточном давлении при температуре 120°C в течение 20 мин или воздушным методом при температуре 180°C в течение 1 ч.

После использования фильтрационные пластины промываются струей дистиллированной воды. Если с поверхности пластин требуется удалить не только механические частицы, то проводят химическую очистку: пластины на 10—12 ч погружают в смесь равных частей 2%-ного раствора натрия или калия нитрата и перхлората в концентрированной кислоте серной, подогретой до температуры 100°C (образовавшиеся продукты реакции растворимы в воде и не адсорбируются фильтром). По возможности для каждого раствора применяют отдельный фильтр. При длительном сроке эксплуатации керамических и фарфоровых фильтров существует угроза образования микротрещин, прорастания микроорганизмов, а качество стерилизации оказывается ненадежным.

Бумажно-асбестовые фильтры применяются в фильтре Сальникова в виде пластин. Фильтр Сальникова представляет собой металлическую раму, встроенную между двумя дисками. В аптеках лечебно-профилактических учреждений и заводских производствах часто используются фильтры Зейца (немецкого производства).

В качестве фильтрующих поверхностей в этих фильтрах устанавливаются пластины из клетчатки и асбеста с диаметром пор 1—1,8 мкм. Так как данные фильтры в своем составе имеют волокнистые элементы, существует возможность отделения части волокон и попадания их в стерилизуемый раствор.

Поэтому для стерилизации инъекционных растворов бумажно-асбестовые фильтры не рекомендуются, так как введение волокон

в составе инъекции может повлечь патологические реакции со стороны организма человека.

Для стерилизации инъекционных растворов наиболее подходящими являются микропористые мембранные фильтры. Механизм задержания микробных клеток — ситовый. Размер пор этих фильтров постоянен. Изготавливаются мембранные фильтры из полимерных материалов в виде тонких пластин толщиной 100—150 мкм. При стерилизации больших объемов растворов принято использовать одновременно два типа фильтров, различающихся между собой диаметром пор. Сначала стерилизуемый раствор пропускают через более крупные поры предфильтра, а затем через фильтр со средним диаметром пор — около 0,3 мкм.

Разработкой составов полимерных материалов для различных видов микропористых фильтров занимаются в Научно-исследовательском институте медицинских полимеров и Научно-исследовательском институте синтетических смол. Одной из недавних таких разработок является мембранный фильтр «Владипор», изготавливаемый из ацетата целлюлозы типа МФА, для стерилизации растворов, имеющих рН в пределах от 1,0 до 10,0. 10 типов «Владипора» различаются между собой размерами пор (от 0,05 до 0,95 мкм). Для стерилизации растворов лекарственных веществ применяют фильтры МФА-3 с размером пор 0,25—0,35 мкм и МФА-4 с размером пор 0,35—0,45 мкм. Перед применением фильтры МФА стерилизуют насыщенным водным паром при избыточном давлении и температуре 120°C или сухим горячим воздухом при температуре 180°C. Применимы радиационный метод или стерилизация ультрафиолетовой радиацией.

Разработаны полимерные фильтры в виде пленок с цилиндрическими порами — ядерные фильтры, а также прошла испытания установка для стерилизующего фильтрования (УСФ-293-7), позволяющая за 20 мин отфильтровать и расфасовать во флаконы по 400 мл 20 л раствора.

Установки для стерилизующего фильтрования состоят из следующих элементов:

- 1) фильтродержателя;
- 2) фильтрующей среды.

Фильтродержатели бывают в основном пластинчатые (круглые или прямоугольные) и в виде патронов с одним или несколькими трубчатыми фильтрами.

Непосредственно перед фильтрованием проводят стерилизацию фильтра в держателе и емкости для сбора фильтрата насы-

щенным водным паром при температуре 120°C или горячим воздухом при температуре 180°C.

Стерилизация фильтрованием очень удобна и экономически выгодна для использования в аптечных условиях (например, для стерилизации глазных капель (особенно с витаминами), которые готовят в аптеках в большом количестве). Другим преимуществом по сравнению с методами термической стерилизации является возможность стерилизации термолабильных веществ. Таким образом, стерилизация фильтрованием — перспективный метод стерилизации инъекционных растворов, глазных капель, жидких лекарственных форм для новорожденных и детей до 1 года.

Стерилизация ультрафиолетовой радиацией

Ультрафиолетовая радиация используется для обеззараживания воздуха, воды и многих других объектов в различных отраслях народного хозяйства. Применение данного вида обеззараживания в аптечных условиях приобрело большое практическое значение благодаря тому, что имеет множество преимуществ перед другими способами обеззараживания. Ультрафиолетовая радиация — очень мощный стерилизующий фактор, убивающий вегетативные и споровые формы микроорганизмов, при этом исключая вероятность адсорбирования лекарственными веществами резких запахов (как это часто бывает при использовании дезинфицирующих средств).

Для создания условий асептики и стерилизации объектов метод стерилизации ультрафиолетовой радиацией часто применяется в аптеках и производственных помещениях, но при этом он не включен в Государственную фармакопею XI.

Ультрафиолетовая радиация — невидимая коротковолновая часть солнечного света с длиной волны менее 300 нм. Воздействие на протоплазму микробной клетки приводит к фотохимическому нарушению ферментных систем, образованию ядовитых пероксидов и фотодимеризации тиаминов.

Бактерицидное воздействие ультрафиолетовой радиацией зависит от ряда факторов:

- 1) длины волны излучателя;
- 2) дозы излучения;
- 3) вида микроорганизмов;
- 4) запыленности и влажности среды.

Лучи с длиной волны 254—257 нм обладают наиболее высокой бактерицидной активностью. Воздействие излучения на мик-

робные клетки вызывает в них следующие стадийные изменения: стадию стимуляции, стадию угнетения и стадию гибели. Разная доза излучения требуется для гибели вегетативных клеток и для споровых форм (для спор доза выше в среднем в 10 раз).

В аптеках чаще всего применяются лампы БУВ (бактерицидные увиолевые).

Эта лампа состоит из прямой трубки, изготовленной из специального увиолевого стекла (способного пропускать ультрафиолетовую радиацию), вольфрамовых спиралевидных электродов, покрытых стронция и бария гидрокарбонатами. В трубке находятся ртуть и газ аргон при давлении в несколько миллиметров ртутного столба. При подаче напряжения на электроды происходит разряд ртути, который и является источником ультрафиолетовых лучей. Для увиолевого стекла коэффициент пропускания ультрафиолетового излучения составляет 75%. Лампа БУВ имеет приближенные к максимально бактерицидным значениям длины волн (254 нм). При этом отношение образовавшихся окислов азота и озона на долю волн, повлекших выделение этих продуктов, составляет 0,5%. Существует несколько разновидностей ламп БУВ, различающиеся между собой мощностью (БУВ-15, БУВ-30, БУВ-60 и др.).

Итак, ультрафиолетовые лампы нашли широкое применение в аптеках для обеззараживания воздуха, дистиллированной воды, воды для инъекций, различных вспомогательных материалов.

В аптечных помещениях для обеззараживания воздуха применяются бактерицидные лампы (настенные, потолочные, экранированные, неэкранированные). При этом вид, мощность и количество ламп подбираются так, чтобы при прямом облучении на 1 м³ объема помещения приходилось не менее 2—2,5 Вт мощности излучателя, для экранированных ламп этот показатель составляет 1 Вт. Равномерно по всему помещению, по ходу конвекционных потоков воздуха на высоте 1,8—2 м от пола размещают настенные и потолочные бактерицидные облучатели. Стерилизацию воздуха неэкранированными лампами проводят из расчета 3 Вт мощности лампы на 1 м³ помещения в течение 1,5—2 ч в отсутствие обслуживающего персонала.

В присутствии людей обеззараживание воздуха в помещении проводят экранированными лампами (лучи при этом направлены вверх, не оказывая воздействия на кожные покровы и глаза персонала), а количество излучателей определяется из расчета 1 Вт мощности на 1 м³ помещения.

Бактерицидные облучатели, выпускаемые отечественной промышленностью, имеют типичную структуру. Облучатель бактерицидный настенный (ОБН) скомбинирован из двух бактерицидных ламп по 30 Вт (БУВ-30) и рассчитан на обеззараживание воздуха в помещении объемом до 30 м³.

Облучатель бактерицидный потолочный (ОБП) скомбинирован из четыре аппаратов БУВ-30 (двух — экранированных и двух неэкранированных), объем обеззараживаемого воздуха составляет 30 м³. Облучатель бактерицидный передвижной маячного типа (ОБПЕ) состоит из шести бактерицидных ламп БУВ-30.

Облучатели используют только в отсутствие персонала при оптимальном расстоянии до облучаемого объекта около 5 м.

Разработаны аппараты, сочетающие в себе возможность одновременного воздействия на воздух асептического блока источника ультрафиолетовой радиации и механической фильтрации (с использованием фильтра из ультратонких волокон), — рециркуляционные воздухоочистители ВОПР-0.9 и ВОПР-1.5. Эти воздухоочистители имеют массу положительных качеств:

- 1) могут использоваться в присутствии персонала ввиду отсутствия негативного воздействия на человеческий организм;
- 2) не требуют квалифицированного обслуживания;
- 3) обсемененность воздуха микроорганизмами снижается в 10 раз при объеме помещения 60—100 м³ за 30 мин работы аппарата.

Но следует отметить, что ультрафиолетовая радиация создает условия для протекания специфических химических реакций в молекулах лекарственных веществ (фотосенсибилизации, фотораспада, фотоперегруппировки). Например, к веществам, не поглощающим излучение в области 254 нм, относят магния сульфат, калия, кальция и натрия хлориды, натрия цитрат, а папаверина гидрохлорид, анальгин, новокаин, апоморфин являются веществами, в которых воздействие радиации вызывает фотохимические реакции. Суть данных процессов полностью не объяснена, поэтому все лекарственные вещества, находящиеся в помещениях, обеззараживаемых ультрафиолетовой радиацией, хранят в таре, не пропускающей ультрафиолетовые лучи (из полистирола, стекла, окрашенного полиэтилена). Также при стерилизации данным способом требуется соблюдение определенных правил техники безопасности. В первую очередь это касается защиты глаз и кожных покровов. Смотреть на включенную лампу категорически запрещено, а кожу рук при работе защищают 2%-ным раствором или 2%-ной мазью новокаина или кислоты парааминобензойной, по-

мещение систематически проветривают (при ультрафиолетовом излучении образуются озон и окислы азота).

Стерилизация дистиллированной воды ультрафиолетовой радиацией имеет важное значение при изготовлении нестерильных лекарственных форм, так как позволяет поддерживать условия асептики и при этом в воде не накапливаются пероксидные соединения, а некоторые пирогенные вещества инактивируются. Для стерилизации воды используются источники ультрафиолетовой радиации непогруженного и погруженного типа. При использовании первого водопровод в местах облучения изготавливается из кварцевого стекла (кварц, в отличие от стекла, пропускает ультрафиолетовые лучи). А при использовании второго аппарат, покрытый кожухом из кварцевого стекла, помещен в толщу проточной воды. Чтобы снизить стоимость данного оборудования, предпринимаются попытки заменить кварцевые детали полиэтиленовыми. Ультрафиолетовая радиация удобна для стерилизации вспомогательного материала, аптечного инвентаря, а также поступающих в аптеку бумаг и рецептов, что является одним из условий поддержания асептических условий. Но пока не будут досконально исследованы и объяснены причины фотохимических реакций, протекающих в лекарственных веществах под действием ультрафиолетовых излучений, применение этого метода стерилизации будет оставаться на незаслуженно низком уровне.

Радиационная стерилизация

Радиационная стерилизация применима для крупного производства. Лучистая энергия при определенных величинах поглощенных доз вызывает в клетках нарушение метаболических процессов, вызывающих их гибель. Бактерицидный эффект достигается при 15—25 кГр (при наивысших значениях споры погибают).

Источники ионизирующего излучения:

- 1) ускорители электронов прямого действия;
- 2) линейные ускорители электронов;
- 3) долгоживущие изотопы Co, Cs.

Ранее применение этого метода стерилизации было ограничено из-за того, что при облучении многие вещества разрушаются, в воде обнаруживаются продукты разрушения (например, водорода пероксид).

Есть способы, позволяющие избавиться от побочных реакций:

- 1) добавление стабилизаторов (акцепторов продуктов радиоллиза);

- 2) облучение предварительно замороженных растворов (программированная криорадиационная стерилизация);
- 3) снижение доз стерилизации с 10—25 кГр до 2,5—6 кГр, что возможно при применении субстерилизации в малой дозе, выдерживании в течение 0,5—3 месяцев, а затем повторной стерилизации объекта в малой дозе.

Эффективность радиационной стерилизации зависит и от внешних факторов, таких как температура, наличие влаги и др.

Химическая стерилизация

Механизм стерилизующего действия этого метода не до конца ясен, но основной причиной губительного воздействия считается нарушение определенной физико-химической структуры оболочки и протоплазмы микроорганизмов применяемыми химическими агентами.

Основные пути воздействия химических веществ:

- 1) изменение осмотических свойств клетки;
- 2) разрушение окислительных и других ферментов клетки;
- 3) окисление протоплазмы клетки;
- 4) коагуляция белков оболочки и протоплазмы клетки.

Химическая стерилизация осуществляется:

- 1) растворами;
- 2) газами.

Для стерилизации растворами чаще других применяются дезоксон-1 (надкислота) и водорода пероксид. Проводится стерилизация в неповрежденных эмалированных, стеклянных, пластмассовых сосудах. При стерилизации учитывается концентрация действующего химического агента, температура стерилизующего раствора, время стерилизационной выдержки. Например:

- 1) при стерилизации дезоксоном-1 температура стерилизующего раствора должна быть не менее 18°C, время стерилизационной выдержки — 45 мин;
- 2) при стерилизации 6%-ным раствором водорода пероксида температура стерилизующего раствора должна быть не менее 18°C, время стерилизационной выдержки — 6 ч (при температуре 50°C время выдержки сокращается до 3 ч).

Необходимо полностью погружать изделия в стерилизующий раствор, а после стерилизации промывать в стерильной воде в асептических условиях. Для стерилизации газами и аэрозолями используются оксиды этилена и пропилена, полиэтиленоксиды, смеси этилена оксида с углерода диоксидом или метилом бромистым и др.

Режим стерилизации газами зависит от многих факторов свойств стерилизуемого материала, его толщины, проницаемости упаковки, а также индивидуальной чувствительности различных микроорганизмов к воздействию газов. Газы подаются в стерилизуемую среду при давлении до 2 кгс см², время стерилизации составляет от 4 до 20 ч.

Например, для уничтожения стафилококков концентрация газа (этилена оксида) в воздухе должна составлять до 1000 мг/м³ в течение 6 ч, а для стрептококков концентрация газа снижается до 500 мг м³ в течение того же времени.

Метод химической стерилизации применим для резиновых, стеклянных, полимерных (коррозиестойких) изделий. Параметры стерилизации контролируются измерением температуры рабочего раствора и химическим определением концентрации активного химического агента.

Воздушная стерилизация

Данный метод стерилизации осуществляется горячим воздухом в воздушных стерилизаторах при температуре 180—200°C. Все формы микроорганизмов погибают из-за пирогенетического разложения веществ белковой природы. Для воздушной стерилизации в аптеках используют шкаф сушильно-стерилизационный марки ШСС-250, стерилизатор сухожаровой СС-200, воздушные стерилизаторы с небольшим размером стерилизационной камеры марки ВП-10, ГП-20, ГП-40.

Для больших объемов стерилизуемого материала чаще используются сушильно-стерилизационные шкафы ШСС-500; ШСС-1000П 2; ШСС-500П; ШСС-100П (цифры обозначают размеры стерилизационной камеры, «П» — проходной).

Шкафы ШСС имеют стандартную структуру, отличаясь между собой лишь объемом стерилизационной камеры. ШСС-250 — односторонний и имеет прямоугольную стерилизационную камеру, ШСС-500П бывает односторонним и двусторонним. Стерилизатор оснащен фильтром очистки воздуха, предусмотрена принудительная циркуляция воздуха.

Как упоминалось ранее, эффективность стерилизации непосредственно зависит от точности соблюдения режима стерилизации. Для воздушной стерилизации это нормированные значения температуры и времени. Стерилизуемые объекты должны равномерно прогреваться, это зависит от правильности их расположения внутри стерилизационной камеры, обеспечивающего свобод-

ную циркуляцию горячего воздуха, а также от степени теплопроводности самого объекта. Таким образом, стерилизуемые объекты расфасовываются в соответствующую тару, укупориваются и свободно размещаются в стерилизаторах.

Прогрев стерилизуемых объектов происходит медленно из-за невысокой теплопроводности воздуха, и загружают стерилизаторы при температуре в них 60 °С и ниже.

С момента нагрева воздуха в стерилизаторе до 180—200°С начинается отсчет времени стерилизации (табл. 24, 25).

Таблица 24

**Режимы стерилизации
гермостойких порошкообразных веществ
(тальк, глина белая, натрия хлорид и др.)**

Масса образца, г	Температура, °С	Минимальное время стерилизационной выдержки, мин
До 25	180	30
	200	10
От 25 до 100	180	40
	200	20
От 100 до 200	180	60
	200	30

Толщина слоя порошков для достижения равномерного прогрева должна составлять 6—7 см.

Таблица 25

**Режимы стерилизации масел
(растительных и минеральных),
жиров, ланолина, вазелина, воска**

Масса образца, г	Температура, °С	Минимальное время стерилизационной выдержки, мин
До 100	180	30
	200	15
От 100 до 500	180	40
	200	20

Для надежной стерилизации масса стерилизуемого объекта не должна превышать 500 г.

Установки для стерилизации фильтрованием с фильтрами и приемники фильтрата, а также фарфоровые, стеклянные, металлические, резиновые изделия стерилизуют при 180°C в течение 60 мин (при этом мелкие стеклянные и металлические предметы стерилизуют в специальных биксах).

Воздушная стерилизация не подходит для растворов. Плохая теплопроводность воздуха не позволяет быстро прогреть раствор до требуемой температуры. Например, в стерилизаторе, нагретом до 120°C, 200 мл раствора натрия хлорида через 1 ч нагревается лишь до 60°C. Более высокие температурные показатели могут привести к разложению лекарственных веществ. Из-за возникающей разницы давления внутри и снаружи флаконов может произойти их разрыв.

ГЛАЗНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Глазные лекарственные формы в связи со спецификой их применения должны изготавливаться в строго определенных условиях.

Следует отметить, что анатомо-физиологические параметры органа зрения человека являются абсолютно уникальными. Около 90% информации об окружающем мире человек получает именно при помощи органа зрения.

В свое время выдающийся советский офтальмолог В.П. Филатов говорил: «Можно без преувеличения сказать, что среди органов чувств человека самым драгоценным является орган зрения».

Особенно актуально это высказывание становится в наш век, когда человек оказался в окружении современных информационных технологий, а экологический фон при этом стремительно ухудшается.

Анатомо-физиологические и биохимические параметры слизистой оболочки глаза резко отличаются от таковых других слизистых оболочек человека. Роговица (наружная оболочка глазного яблока), являясь зоной резорбции глаза, состоит из липидного и водного барьеров, поэтому всасывание лекарственных веществ зависит от их биохимических свойств (липофильности или гидрофильности). Слизистая оболочка органа зрения более чувствительна к действию внешних раздражителей.

Защитными барьерами зрительного анализатора являются в первую очередь слезная жидкость и эпителий роговой оболочки. Слезная жидкость содержит белок лизоцим, придающий ей свойство бактерицидности. Воспалительные реакции являются факторами, резко понижающими содержание лизоцима в слезной жидкости. При повреждении эпителия роговой оболочки патогенные микроорганизмы легко проникают в ткани глаза и способствуют возникновению тяжелых патологических реакций.

Кроме этого, раздражающее действие на орган зрения могут оказывать вещества, значение pH и осмотическое давление кото-

рых не соответствует значению рН и осмотическому давлению слезной жидкости. Механические включения, содержащиеся в препаратах, поступающих в слезную жидкость, также оказывают неблагоприятное воздействие на орган зрения.

Основными лекарственными формами для лечения и профилактики заболеваний глаз являются капли, мази, растворы и пленки.

Учитывая вышеупомянутые анатомические, биохимические и физиологические свойства органа зрения, изготовление глазных лекарственных форм предусматривает неукоснительное соблюдение определенных условий технологических процессов фармакологического производства.

Кроме того, при производстве глазных лекарственных форм учитываются факторы, влияющие на терапевтическую активность применяемых веществ.

Итак, глазные лекарственные формы должны обладать следующими свойствами: стерильностью, изотоничностью, стабильностью, а также не иметь в своем составе раздражающих агентов и механических включений.

Для закрепления этих свойств приготовление глазных лекарственных форм в промышленном производстве, заполнение ими тары и укупорка производятся в зонах I класса чистоты в ламинарном потоке стерильного воздуха на автоматических или полуавтоматических линиях при минимальном контакте с окружающим воздухом.

Для препаратов, не подвергающихся термической стерилизации, это особенно актуально. Такие же требования необходимо предъявлять и к исходным лекарственным веществам, и к растворителям.

Глазные капли

Глазные капли (*Guttal ophtalmicae*) являются растворами лекарственных веществ и предназначены для введения в конъюнктивальный мешок глаза. Инстиллируемые лекарственные формы могут быть представлены:

- 1) водными растворами;
- 2) масляными растворами;
- 3) суспензиями с размером частиц 10—12 мкм.

Глазные капли чаще всего представляют собой многокомпонентные смеси лекарственных веществ.

В современной офтальмологии для лечения и профилактики заболеваний органа зрения применяется около 100 лекарственных веществ и огромное количество всевозможных их сочетаний.

Основные группы лекарственных веществ, применяемых в глазной практике:

- 1) антибиотики (пенициллин, неомицин);
- 2) витамины (аскорбиновая кислота, рибофлавин);
- 3) антисептические вещества различной структуры (сульфацил-натрий, цинка сульфат, кислота борная);
- 4) соли различных алкалоидов (пилокарпина гидрохлорид, атропина сульфат);
- 5) гормональные препараты (суспензии, содержащие кортизон, гидрокортизон).

Причем последние производятся только в заводских условиях, в аптеках разрешено их разведение стерильными растворителями. Кроме основных групп лекарственных веществ, в состав глазных капель могут добавляться стерильные растворители (вода очищенная, жирные масла, изотонические растворы с буферными и консервирующими свойствами), а также различные вспомогательные вещества (консерванты, стабилизаторы, пролонгаторы, изолирующие).

Вначале при изготовлении и применении глазных капель обнаруживались следующие недостатки:

- 1) нестерильность;
- 2) нестабильность;
- 3) короткий срок терапевтического действия;
- 4) дискомфортные ощущения при применении некоторых препаратов;
- 5) отсутствие качественной и удобной упаковки.

На кафедре технологии лекарственных форм Московского медицинского института имени И.М. Сеченова к моменту издания Государственной фармакопеи X в ходе многочисленных исследований была составлена статья «*Gutta ophthalmicae*». В данной статье регламентировались показатели качества глазных капель и пути достижения этих показателей. При создании Государственной фармакопеи XI данные сведения были обновлены.

Наиважнейшие показатели качества глазных капель:

- 1) стерильность;
- 2) стабильность (химическая и антимикробная);
- 3) достаточно длительная терапевтическая активность;
- 4) комфортность применения;

- 5) отсутствие механических включений;
- 6) определенные условия и методы хранения и упаковки, гарантирующие сохранение стерильности, стабильности, а также удобство применения.

Стерильность глазных капель

Как ранее упоминалось, анатомо-физиологические и биохимические особенности строения органа зрения диктуют жесткие требования к качеству применяемых препаратов.

Бактерицидность слезной жидкости обусловлена содержанием фермента мурамидазы (белка лизоцима). При воспалении и некоторых других патологических состояниях содержание данного фермента резко снижается, и барьерная функция слезной жидкости сводится к минимуму или отсутствует вовсе. Ткани и жидкости глаза обладают высокой всасывающей активностью и при этом легкокоранимы.

Эти факты свидетельствуют о том, что все без исключения глазные лекарственные формы должны изготавливаться в асептических условиях с последующей стерилизацией. Микробная контаминация может привести к осложнениям различной степени тяжести вплоть до полной потери зрения.

Ранее упоминалось, что глазные лекарственные формы обычно многокомпонентны и некоторые компоненты являются термостабильными (устойчивыми к высокотемпературному воздействию), а некоторые термолабильными (изменяют свою структуру и свойства при воздействии высоких температур).

Термической стерилизации подвергают растворы термостабильных веществ.

Растворы термолабильных веществ чаще всего фильтруют через микропористые стерильные фильтры из-за невозможности применения термической стерилизации.

При этом те и другие растворы приготавливаются в асептических условиях. Изготовление глазных капель в аптечных условиях контролируется санитарно-эпидемиологическими станциями, а способы и режимы стерилизации регламентированы Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 214.

Номенклатура лекарственных веществ, употребляемых в составе глазных капель, частично совпадает с номенклатурой инъекционных растворов. Поэтому способы стерилизации у них аналогичные.

По способам стерилизации глазные капли (как и инъекционные растворы) делят на три группы:

- 1) глазные капли, которые могут стерилизоваться паром под давлением в течение 8—12 мин или текучим паром в течение 30 мин без добавления стабилизаторов (растворы эфедрина гидрохлорида, кислоты борной, кислоты никотиновой, дикаина, пилокарпина гидрохлорида, фурацилина, цинка сульфата, атропина сульфата, кальция хлорида, калия йодида, рибофлавина, рибофлавина в комбинации с кислотой аскорбиновой и глюкозой);
- 2) глазные капли, стерилизация которых паром под давлением или текучим паром может быть осуществлена при добавлении к растворам стабилизаторов;
- 3) растворы термолабильных лекарственных веществ (бензилпенициллина, колларгола, протаргола, резорцина).

Существует опасность микробной контаминации глазных капель при использовании. Для снижения роста и размножения микроорганизмов, попавших в раствор, в его состав добавляются тщательно подобранные консерванты.

Таковыми являются, например, спирт бензиловый (0,9%), нипагин и нипазол (0,2%) (сложные эфиры параоксибензойной кислоты), кислота сорбиновая (0,05—0,2%), бензалкония хлорид (0,01%), левомицетин (0,2%) в сочетании с борной кислотой (2%). Числа в скобках указывают процентное содержание данного вещества от общего объема раствора.

В промышленном производстве глазные капли в тьюбик-капельницах готовятся в помещениях II класса чистоты в условиях асептики. Помещение и аппаратура подвергаются влажной уборке, дезинфекции 3—5%-ным раствором фенола и стерилизации бактерицидными лампами в течение 2 ч.

Растворение проводят в реакторах с мешалками, затем анализируют и поочередно подвергают фильтрованию (вначале для очистки от механических включений, а затем для стерилизации). Полученный раствор помещают в стерилизованный аппарат для наполнения тьюбик-капельниц. Тьюбик-капельницы (они состоят из корпуса и колпачка со штырем для прокалывания) после изготовления промывают дистиллированной водой, сушат, подвергают газовой стерилизации при 40—50°C смесью этиленоксида и 10%-ного углерода диоксида в течение 2 ч. Затем тьюбик-капельницы выдерживают в стерильном помещении в течение 12 ч для того, чтобы из них полностью удалить этиленоксид.

Навинчивание колпачков на корпус, наполнение его раствором лекарственного вещества, запайка термосвариванием происходит в агрегате с избыточным давлением стерильного воздуха в асептических условиях. Далее на корпус наносится надпись с названием препарата, его концентрация и объем. Затем производится визуальный контроль на черном и белом фоне при освещении электролампой в 60 Вт на отсутствие механических включений. Кроме тюбик-капельниц, по ГОСТу 17768-80 для упаковки глазных капель используют стеклянные флаконы с пробкой-пипеткой из нестабилизированного полиэтилена низкой плотности. Раствор лекарственного вещества стерилизуют фильтрованием, а пробки-пипетки — газовой стерилизацией этиленоксидом с 10% углерода диоксида.

Стабильность глазных капель

При воздействии различных физико-химических факторов при производстве и хранении компоненты глазных капель могут подвергаться гидролизу, окисляться и в результате утрачивать свою активность. Для того, чтобы избежать таких побочных реакций, в состав глазных капель начали добавлять антиоксиданты, а также вспомогательные вещества, регулирующие pH среды.

По степени стабильности лекарственные вещества, входящие в состав глазных капель, делятся на три группы (по значениям pH среды растворов):

- 1) вещества, устойчивые к гидролизу и окислению в кислой среде. К этой группе относятся соли алкалоидов и синтетических азотистых оснований.

Их обычно стабилизируют борной кислотой изотонической концентрации и другими буферными растворами, повышающими устойчивость реакции среды;

- 2) вещества, устойчивые в щелочной среде. Например, сульфацил-натрий.

Стабилизаторами в данном случае будут являться растворы со щелочным значением pH (натрия гидрокарбонат, гидроксид натрия, натрия тетраборат);

- 3) легкоокисляющиеся вещества. В качестве стабилизаторов таких веществ применяют антиоксиданты.

В промышленном производстве, кроме антиоксидантов, применяют газовую защиту для легкоокисляющихся веществ (кислоты аскорбиновой, морфина гидрохлорида, сульфацил-натрия) и более усовершенствованную упаковку (тюбик-капельницу).

При всей схожести процессов стабилизации инъекционных растворов и глазных капель существуют различия, обусловленные спецификой применения последних. Кроме обеспечения химической стабильности и высокой терапевтической активности, учитывается обеспечение комфортности при применении.

В аптечной практике вышеперечисленные цели достигаются использованием в качестве растворителя таких буферных растворов, как:

- 1) изотонический буферный раствор борной кислоты с левомицетином (0,2%);
- 2) боратный буферный раствор, состоящий из борной кислоты (1,85°), натрия тетрабората (0,15°), левомицетина (0,2°);
- 3) фосфатный буферный раствор, состоящий из раствора натрия фосфата однозамещенного (0,8°) и раствора натрия фосфата двузамещенного (0,9°).

Итак, стабильность растворов лекарственных веществ, используемых в качестве глазных капель, достигается включением в состав раствора консервантов, буферных растворителей, антиоксидантов и других стабилизаторов.

Пролонгирование действия глазных капель

Недостаток растворов лекарственных веществ, применяемых в качестве глазных капель, состоит в том, что проявление терапевтического эффекта прямым образом зависит от времени пребывания в конъюнктивальном мешке.

Для поддержания необходимой концентрации требуется частая инстилляционная лекарственного вещества, так как водные растворы быстро вымываются слезной жидкостью.

Частое механическое воздействие на патологически измененные ткани глаза может привести к неблагоприятным последствиям.

Пролонгировать действие глазных капель оказалось возможным при помощи введения в состав раствора пролонгаторов, повышающих вязкость растворов.

Требования к веществам, выполняющим роль пролонгаторов:

- 1) обеспечивать необходимый контакт лекарственного вещества с тканями глаза;
- 2) не раздражать слизистую оболочку глаза;
- 3) не искажать зрительные ощущения;
- 4) быть совместимыми с лекарственным веществом и консервантами;

- 5) ускорять эпителизацию эрозированной роговицы по возможности;
- 6) хорошо стерилизоваться;
- 7) сохранять свои свойства при хранении.

Изначально роль таких веществ выполняли масла (абрикосовое, персиковое, рыбий жир), но им на смену пришли синтетические гидрофильные высокомолекулярные соединения:

- 1) метилцеллюлоза (0,5—2%);
- 2) натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (0,5—2%);
- 3) поливиниловый спирт (1,5%);
- 4) микробный полисахарид аубазидан (0,1—0,3%).

Пролонгаторы включаются в состав глазных капель, если они изготавливаются по стандартным прописям или по указанию врача.

Обеспечение комфортности глазных капель

Слизистая оболочка глаза имеет очень высокую чувствительность.

Инстилляция лекарственных веществ в конъюнктивальный мешок вызывает неприятные ощущения у пациента не из-за механического контакта, а из-за несоответствия значений рН и осмотического давления глазных капель значению рН и осмотическому давлению слезной жидкости.

В норме слезная жидкость и плазма крови имеют осмотическое давление, равное осмотическому давлению изотонического раствора натрия хлорида (0,9%-ного). Экспериментально доказано, что дискомфорта не испытывали пациенты, которым вводились глазные капли, показатели осмотического давления у которых колебались в диапазоне от 0,7 до 1,1%, т. е. если глазные капли практически изотоничны, то они комфортны в применении. Но проблема состоит в том, что в офтальмологической практике часто требуется применение лекарственных веществ, делающих глазные капли гипотоническими и гипертоническими. Иногда это объясняется, например, тем, что гипертонические глазные капли оказывают более выраженное терапевтическое действие, особенно антимикробное. Капли ниже 0,7%-ной эквивалентной концентрации натрия хлорида необходимо изотонировать до 0,9%-ной эквивалентной концентрации натрия хлорида. Для этих целей применяют нитрат, сульфат или хлорид натрия, при этом необходимо учитывать совместимость изотонирующего вещества с лекарственным. Расчет количества изотонирующего вещества

обычно производится с помощью изотонических эквивалентов лекарственных веществ по натрия хлориду. Если лекарственное вещество в прописи требуется в малом количестве (около сотых долей грамма на 10 мл раствора), то при расчете необходимого количества натрия хлорида для изотонирования они не учитываются, так как на осмотическое давление глазных капель они практически не влияют.

Применяемые растворы протаргола и колларгола не изотонируют, так как изотонирующие вещества — это сильные электролиты, которые и могут оказать коагулирующее воздействие.

Специальными прописями следует считать глазные капли, компоненты которых в совокупности повышают осмотическое давление капель выше 1,1%-ной эквивалентной концентрации натрия хлорида.

Если глазные капли выписываются врачом в гипотонической концентрации, то в этом случае фармацевт сам добивается изотоничности при изготовлении раствора. При этом используются изотонические эквиваленты лекарственных веществ по натрия хлориду согласно положению Государственной фармакопеи.

Значение рН также оказывает большое влияние на комфортность применения глазных капель. Относительно комфортны глазные капли, имеющие рН от 4,5 до 9,0, потому что среднее значение рН слезной жидкости 7,4 (с точки зрения переносимости этот показатель будет наиболее благоприятным).

Эффекты, возникающие при закапывании глазных капель, имеющих показатели рН менее 4,5 или более 9,0, следующие: чувство жжения, рези, слезотечение.

Коррекция значений рН глазных капель производится добавлением к растворам буферных растворителей. Но стремясь добиться переносимости глазных капель, необходимо сохранить при этом терапевтический эффект и стабильность лекарственных веществ. Буферные растворители в состав глазных капель индивидуального приготовления добавляются по указанию врача.

Отсутствие механических включений

Глазные капли являются водными растворами лекарственных веществ и во многом схожи по предъявляемым требованиям с инъекционными растворами, поэтому отсутствие механических включений обеспечивается фильтрованием через стеклянные (№ 3), фарфоровые или бумажные фильтры с одновременной стерилизацией. Для достижения желаемого качества используют тщатель-

ное фильтрование через лучшие сорта фильтровальной бумаги и длинноволокнистую вату или стеклянный фильтр № 3 (при использовании прибора для фильтрования глазных капель с последующей фасовкой при серийном производстве в аптечных условиях). Прибор для фильтрования состоит из баллона с тубусом, соединяющимся с бюреткой-дозатором. Пробка, закрывающая баллон, имеет два отверстия: в одно вставляется воронка с пористой пластинкой, в другое — трубка для водоструйного насоса. Ежедневно прибор нужно мыть и стерилизовать. Для фильтрования разных растворов используют индивидуальные воронки, на каждой из них имеются соответствующие метки.

Чтобы получить при изготовлении требуемую концентрацию раствора, необходимо точно отвесить указанное количество лекарственного вещества. Но когда количество, указанное в прописи, менее 0,05 г, сделать это проще и надежней, используя концентрированные растворы. Концентрированные растворы изготавливаются, фасуются, укупориваются и хранятся так же, как и глазные капли. Эти растворы могут быть однокомпонентными и двухкомпонентными (Приказ Минздрава РФ № 214 от 16.07.1997 г.). Перечень концентратов и сроки их хранения регламентируются Министерством здравоохранения и социального развития РФ.

Упаковка и хранение глазных капель

Упаковка для глазных капель должна соответствовать следующим требованиям: обеспечивать стерильность и стабильность при хранении и употреблении, иметь устройство для инстилляций.

Глазные капли отпускают во флаконах нейтрального стекла емкостью 5—10 мл, укупоренных резиновыми пробками, закрытых сверху металлическими колпачками.

Инстилляция глазных капель производится с помощью пипеток или пластиковых капельных насадок, надевающихся на флакон. Промышленным способом изготавливаются тубик-капельницы из полиэтилена, состоящие из корпуса и колпачка со штырем для прокалывания. Тубик-капельницы наиболее удобны в применении.

Храниться глазные капли должны в прохладном, защищенном от света месте.

К отпуску оформляются основной этикеткой розового цвета «Глазные капли» и предупредительной этикеткой «Хранить в прохладном, защищенном от света месте».

Глазные растворы

Спектр применения глазных растворов:

- 1) примочки;
- 2) промывания;
- 3) ирригационные растворы;
- 4) растворы для очистки, дезинфекции и хранения мягких контактных линз.

Требования к качеству глазных растворов такие же, как и у глазных капель (стерильность, стабильность, изотоничность, отсутствие механических включений, пролонгированный эффект).

Для примочек и ирригационных растворов свойство изотоничности особенно важно, так как с тканями глаза соприкасается большее количество жидкости, чем у глазных капель.

В аптеках чаще всего изготавливаются примочки и промывания. Это водные растворы лекарственных веществ, применяемые с целью оказания дезинфицирующего, противовоспалительного и вяжущего действия. Чаще всего назначаются растворы фурацилина, кислоты борной, натрия гидрокарбоната, этакридина лактата. На глаза наносятся в виде марлевых или ватных тампонов, смоченных подогретым раствором лекарственного вещества.

Растворы для промывания применяются при тушировании (орошении век в вывернутом состоянии), промывании слезных путей и конъюнктивального мешка с помощью баллончиков, канюль и шприцев.

При химических ожогах глаз для орошения и инстилляции применяют стабильный стерильный фосфатный буферный растворитель со значением pH 7,2.

В состав растворов для обработки и хранения контактных линз входят антисептические вещества, производные целлюлозы, поливинил, неионогенные поверхностно-активные вещества, полиэтиленгликоли, изотонические буферные растворители.

Глазные мази

Глазные мази (*Unguentae ophtalmicae*) являются мягкими лекарственными формами, образующими при нанесении на конъюнктиву глаза сплошную пленку. Мази применяют путем закладывания за веко посредством глазных шпателей.

Эти лекарственные формы предназначены для снижения воспалительных реакций, дезинфекции, анестезии, расширения или сужения зрачка, снижения внутриглазного давления. Глазные мази состоят из основы и лекарственных веществ, выбор которых зависит от необходимого терапевтического эффекта.

В Государственной фармакопее изложены руководства по изготовлению и требования, предъявляемые к мазям. Но, как не раз уже отмечалось, ткани глаза отличаются своей повышенной чувствительностью и ранимостью, поэтому к глазным мазям предъявляются особые требования, из-за которых лекарственная форма выделена в особую группу.

Основными требованиями являются:

- 1) стерильность (изготовление производится только в асептических условиях);
- 2) минимальная степень дисперсности (для комфортности и безопасности применения) лекарственных веществ в глазных суспензиях;
- 3) легкость и равномерность распределения на слизистой оболочке конъюнктивы и глаза, обеспеченные структурой глазной мази;
- 4) отсутствие раздражающих компонентов в составе мази (особенно кислот);
- 5) необходимое значение pH глазной мази в пределах 4,5—9,0, иначе возможно слезотечение и вымывание мази из глаза.

Основы для глазных мазей

Требования к основам для глазных мазей:

- 1) стерильность;
- 2) отсутствие раздражающих свойств;
- 3) химическая индифферентность;
- 4) хорошая распределяющая способность;
- 5) гидрофильность, обеспечивающая эмульгирование со слезной жидкостью;
- 6) температура плавления основы 32—33°C.

Часто основой для глазных мазей служит вазелин, не содержащий восстанавливающих веществ, а также сплав такого вазелина с ланолином, иногда с небольшим количеством воды. Добавка к вазелину воды и ланолина в результате приводит к образованию эмульсии типа «вода — масло» и обеспечивает необходимое всасывание лекарственных веществ. Чистый вазелин оказывает локальное воздействие, так как он гидрофобен и плохо распределяется по конъюнктиве.

При отсутствии вазелина сорта «Для глазных мазей» его получают в результате дополнительной очистки обычного вазелина. В аптечных условиях его расплавляют, добавляют 2% активированного угля, затем смесь нагревают до 150°C. При этой температуре смесь нагревают, помешивая, в течение часа, а затем фильтруют через складчатый фильтр в простерилизованные банки емкостью 10,0—20,0 г и тщательно укупоривают. Полученный вазелин должен быть слегка желтоватого цвета, не иметь запаха.

Если врач не указал в рецепте основу, то, согласно Государственной фармакопее, следует использовать стерильную смесь из 10 частей ланолина безводного и 90 частей вазелина сорта «Для глазных мазей». Смесь необходимо сплавить, профильтровать через бумагу в воронке для горячего фильтрования и в горячем состоянии поместить в сухие простерилизованные банки, обвязать пергаментной бумагой и стерилизовать в воздушном стерилизаторе при 180°C в течение 30 мин или при 200°C в течение 15 мин. Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C в течение 2 суток или при 3—5°C не более 30 суток.

Гидрофильные основы также применяются в качестве основ глазных мазей.

Например, метилцеллюлозные основы. Они физиологичны по ряду показателей: нейтральны, хорошо высвобождают лекарственные вещества, но при этом требуют дополнительной стабилизации (добавления консервантов, к примеру).

Технология приготовления глазных мазей

Лекарственные вещества вводятся в основу по общим правилам приготовления дерматологических мазей.

Водорастворимые лекарственные вещества предварительно растворяют в стерильной воде. Нерастворимые в воде и основе лекарственные вещества растирают в мельчайший порошок со вспомогательной жидкостью.

Все вспомогательные материалы, мазевую основу, лекарственные вещества (термостабильные), банки стерилизуют согласно указаниям Государственной фармакопее.

При изготовлении мазей вводимые лекарственные вещества должны обладать оптимальной степенью дисперсности. Необходимая степень дисперсности достигается путем растворения в стерильной воде или тщательного растирания в небольшом количестве воды или родственной основе, а затем смешивания с мазевой основой.

Глазные мази изготавливают в небольших стеклянных ступках или на матовых стеклянных пластинках с помощью плоских стеклянных пестиков.

Упаковка глазных мазей

Отпускаются глазные мази в стерильных баночках с навинчивающимися пластмассовыми крышками и с простерилизованными пергаментными прокладками.

К отпуску оформляют этикеткой розового цвета «Глазная мазь» и необходимыми предупредительными этикетками. Хранят глазные мази в хорошо закупоренных банках в прохладном, защищенном от света месте в соответствии с физико-химическими свойствами входящих в их состав лекарственных веществ.

Сроки годности глазных мазей аптечного производства утверждаются нормативной документацией.

Пленки глазные

Пленки глазные (*Membranula ophthalmical*) — это стерильные полимерные пленки размером $9 \times 4,5 \times 0,35$ мм, содержащие лекарственные вещества в определенных дозах и растворимые в слезной жидкости. В герметично закрытых флаконах такие пленки сохраняют стабильность до 1 года.

При помещении пленки на конъюнктиву глаза она быстро смачивается слезной жидкостью и начинается постепенное растворение полимера. Раздражения конъюнктивы при этом не происходит. Зрение также не нарушается, так как коэффициенты рефракции полимерного раствора и слезной жидкости одинаковы.

Терапевтическая концентрация лекарственных веществ в конъюнктивальном мешке при применении пленок может сохраняться в течение 24 ч и более.

По сравнению с глазными каплями пленки глазные имеют следующие преимущества: позволяют несколько более точно дозировать лекарственные средства и длительно поддерживать терапевтическую концентрацию препарата, легче сохранять стерильность, большую стабильность.

В настоящее время в медицинской практике используют пленки глазные, содержащие пилокарпина гидрохлорид, атропина сульфат, флореналь, сульфапиридазин-натрий, неомицина сульфат, дикаин и др.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ С АНТИБИОТИКАМИ

Антибиотиками называют химические соединения, преимущественно биологического происхождения, оказывающие избирательное губительное или повреждающее воздействие на микроорганизмы.

Антибиотики, кроме антибактериальных, могут обладать противогрибковыми и противоопухолевыми свойствами. Антибиотики биологического происхождения продуцируются актиномицетами (лучистыми грибами), плесневыми грибами, некоторыми бактериями. Существуют также препараты, являющиеся производными природных антибиотиков и синтетическими аналогами.

Антибиотики являются основными препаратами для лечения бактериальных инфекционных заболеваний, при этом эффективность их терапевтического действия выше, чем у других химиотерапевтических средств. При назначении антибиотических средств необходимо точно определять дозу, способ введения препарата, скорость всасывания и выведения из организма. Применяют антибиотики по строгим показаниям. Предварительно определяется чувствительность организма и аллергоанамнез пациента.

Выдающиеся ученые XIX в. Луи Пастер и И.И. Мечников в своих работах предсказывали существование антибиотиков. Микробиолог из Англии А. Флеминг в 1928 г. открыл существование пенициллина, за что был удостоен Нобелевской премии. В СССР пенициллин был получен в 1942 г. З.В. Ермольевой и Балезиной и с успехом применялся в практике военных врачей во время Великой Отечественной войны. К настоящему времени открыто и выделено более 1000 антибиотиков, но в медицинской практике применяется ограниченное количество препаратов. Причина в том, что для лечения применяют лишь те препараты, которые обладают малой токсичностью, не инактивируются жи-

вотными тканями и при этом быстро проникают к очагу инфекции. По степени воздействия на микроорганизмы все антибиотики подразделяются следующим образом: на подавляющие их размножение либо вызывающие их гибель (бактерицидный эффект).

Часть антибиотиков влияет преимущественно на грамположительные бактерии, часть — на грамотрицательные, наряду с ними есть антибиотики широкого спектра действия.

Классификация антибиотиков

- 1) антибиотики, имеющие в структуре бета-лактамное кольцо (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы);
- 2) антибиотики, структура которых включает макроциклическое лактонное кольцо — макролиды (эритромицин и др.) и азалиды (азитромицин);
- 3) антибиотики, структурной основой которых являются четыре конденсированных шестичленных цикла (тетрациклин и др.);
- 4) производные диоксиаминофенилпропана (левомицетин);
- 5) антибиотики, содержащие в молекуле аминсахара — аминогликозиды (гентамицин и др.);
- 6) антибиотики из группы циклических полипептидов (полимиксины);
- 7) гликопептиды (ванкомицин);
- 8) линкозамиды (линкомицин);
- 9) фузидиевая кислота;
- 10) прочие антибиотики (фузафунжин).

Основные механизмы антимикробного действия антибиотиков:

- 1) нарушение синтеза клеточной стенки бактерий (пенициллины, цефалоспорины);
- 2) нарушение проницаемости цитоплазматической мембраны (полимиксины);
- 3) нарушение внутриклеточного синтеза белка (тетрациклины, левомицетин, аминогликозиды);
- 4) нарушение синтеза РНК (рифампицин).

Существует также *классификация антибиотиков по практическому применению*: антибиотики основной группы и антибиотики группы резерва.

При использовании антибиотиков к ним может развиваться устойчивость микроорганизмов и так называемая перекрестная устойчивость, относящаяся не только к применяемому препарату,

но и к антибиотикам со сходной химической структурой. Для того чтобы избежать этого осложнения, следует подбирать оптимальные дозы и длительность введения антибиотиков. При возникновении устойчивости следует заменить препарат антибиотиком группы резерва.

Кроме возникновения устойчивости, возможно проявление и других осложнений при приеме антибиотиков.

Осложнения антибиотикотерапии

1. Осложнения аллергического характера (кожные реакции, отек Квинке, анафилактический шок).

2. Осложнения, обусловленные химиотерапевтической активностью антибиотиков (реакция Яриша, дисбактериоз).

3. Осложнения, связанные с органотоксическими свойствами антибиотиков (нефротоксичность, гепатотоксичность, тератогенность, эмбриотоксичность, повреждающее действие на гемопоэз).

Избежать большинства осложнений и нежелательных последствий можно посредством точного подбора доз препарата. При этом следует учесть, что для антибиотиков антибактериальная активность выражается в единицах действия.

Единица действия (ЕД) соответствует действию определенной единицы массы химически чистого кристаллического вещества. Для многих антибиотиков 1 ЕД соответствует 1 мг химически чистого вещества в виде основания, кислоты или соответствующей соли (тетрацилин, эритромицин и др.). Для тех антибиотиков, которые были получены в чистом виде после расчета для них ЕД, принятая в настоящее время 1 ЕД не соответствует 1 мг чистого вещества.

Например, ранее существовала единица Флори или оксфордская единица, равная количеству вещества, которое при внесении в 50 мл питательного бульона задерживает рост золотистого стрептококка. И для бензилпенициллина натриевой соли, полученной в кристаллическом виде, оказалось, что 1 ЕД соответствует 0,58 мг чистой кристаллической соли (1 мг соответствует 1670 ЕД). В рецептах (прописях) антибиотики указываются в ЕД, а для приготовления многих лекарственных форм требуется знать массу кристаллического вещества. Установленные соотношения массы и ЕД приводятся в частных статьях Государственной фармакопеи и в справочной литературе.

Проявление терапевтического эффекта антибиотиков зависит от постоянного уровня концентрации их в крови. Период полураспада антибиотиков в организме довольно короткий, из организма они быстро выводятся: бензилпенициллина натриевая соль находится в организме 3—4 ч, стрептомицина сульфат — 12—24 ч, бициллин — 1 неделю. Этот факт обуславливает частое введение доз антибиотика (бензилпенициллин вводится 4—6 раз в сутки, стрептомицин — 2 раза, бициллин — 1 раз в неделю). Если же постоянство уровня антибиотика в организме нарушается, то существует возможность возникновения резистентных форм микроорганизмов, усложняющих течение болезни.

Антибиотики обладают разной степенью растворимости в воде. Многие из них растворимы в воде, но в растворенном виде подвержены реакциям окисления, гидролиза и др.

Растворимыми являются линкомицина гидрохлорид, бензилпенициллин, окситетрациклина гидрохлорид, левомицетин, цефалоридин.

Нерастворимые в воде антибиотики используют в качестве пероральных, наружных лекарственных средств, а для инъекций готовятся суспензии.

Все антибиотики вводят в состав мази, приготовив из тонкоизмельченного порошка суспензию.

Попытка стабилизировать растворы антибиотиков путем введения вспомогательных веществ не увенчалась успехом. Большинство вспомогательных веществ вступает в реакцию с антибиотиком, снижая его активность, уменьшая всасываемость или химически разлагая его.

Кислотность среды по-разному влияет на активность антибиотиков, что необходимо знать для выбора лекарственных форм. Например, значение pH желудочного сока разрушительно для бензилпенициллина, поэтому пероральных форм этого антибиотика не производят.

Активность некоторых антибиотиков усиливается в щелочной среде (мономицина, эритромицина), а некоторых — в кислой (бициллина, тетрациклина, цефалоспорины), на некоторые же антибиотики pH среды никак не влияет (левомицетин).

Вышеперечисленные особенности (зависимость активности от pH среды, несовместимость с некоторыми вспомогательными и лекарственными веществами) говорят о том, что к выбору лекарственных форм и назначению комбинированного лечения нужно относиться с большой ответственностью.

Большинство антибиотиков является термолабильными, таким образом, применение тепловых методов стерилизации в этих случаях исключено. При несоблюдении асептических условий изготовления и хранения антибиотиков взаимодействие с микроорганизмами начинается до поступления препарата в организм пациента. Активность антибиотика при этом снижается, и ожидаемый терапевтический эффект от применения такого препарата не может быть достигнут. Таким образом, фармакологические свойства антибиотиков обуславливают необходимость соблюдения условий асептики при производстве и хранении лекарственных форм с антибиотиками.

Аптечные лекарственные формы с антибиотиками

1. Растворы (полоскания, примочки).
2. Порошки (присыпки, вдувания).
3. Суппозитории.
4. Глазные капли, мази.
5. Мази дерматологические.
6. Суспензии для наружного применения.
7. Капли ушные, назальные.

Изготовление вышеперечисленных лекарственных форм должно проводиться в асептическом блоке аптеки. Все используемые в этом процессе предметы также должны соответствовать условиям асептики.

Стерилизации подвергаются все вспомогательные вещества и материалы, растворители, посуда и лекарственные вещества, если таковые входят в состав лекарственных форм.

Все лекарственные формы с антибиотиками имеют предупредительную надпись «Приготовлено асептически».

В настоящее время ведутся поиски вспомогательных веществ, которые были бы совместимы с антибиотиками. Это позволит значительно расширить ассортимент стабильных стерильных лекарственных форм с высокой фармакологической активностью. Совершенствуется также процесс упаковки приготовленных лекарственных форм, что при использовании должно обеспечивать стабильность и стерильность препаратов.

В идеале лекарственные формы, содержащие антибиотики, должны соответствовать следующим параметрам:

- 1) необходимому антимикробному спектру действия;
- 2) бактерицидному характеру действия;

- 3) эффективности в разных биологических средах;
- 4) избирательности действия;
- 5) проницаемости через биологические мембраны;
- 6) отсутствию побочных эффектов (как то минимальная токсичность, отсутствие сенсibilизации организма пациента и быстрого развития устойчивости к препарату у микроорганизмов).

Промышленный процесс должен быть технически доступен для аптек и фармацевтических предприятий и при этом иметь низкую стоимость.

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ
ДЛЯ НОВОРОЖДЕННЫХ**

С момента рождения и до 14—18 лет в организме происходят резкие изменения, связанные с его ростом и развитием. Они и обуславливают анатомо-физиологические особенности растущего организма ребенка. Наиболее выражены эти особенности у новорожденных и грудных детей. Именно поэтому лекарственная терапия детей этого периода развития имеет существенные отличия от таковой у взрослых людей.

Следует рассмотреть анатомо-физиологические отличия организма в целом и каждой системы органов в частности у новорожденных и детей до 1 года от взрослых.

Для начала обратим внимание на то, что содержание воды в организме взрослого человека составляет около 58,5%; суточный обмен внеклеточной жидкости составляет 14%, а у младенца 74,7% и 5,6% соответственно. Это говорит о более высокой скорости метаболизма лекарственных веществ в организме новорожденного.

Желудочный сок ребенка при рождении имеет значение pH, равное 8,0; спустя несколько часов значение pH уже снижено до 3,0—1,0; а к первому месяцу жизни pH сока во время пищеварения составляет 5,8. Этот факт, несомненно, отражается на процессе всасывания лекарственных веществ из желудочно-кишечного тракта. Печень в силу своей структурно-функциональной незрелости практически не извлекает из кровотока и не задерживает в своих клетках лекарственные вещества, к тому же в этом возрасте окисляющие ферменты печени имеют крайне низкую активность.

Клубочковая фильтрация и канальцевая секреция еще не достигли должного функционального уровня, и выделение продуктов метаболизма замедлено.

Таким образом, лекарственные вещества и продукты их биотрансформации дольше сохраняются в системном кровотоке, при этом проницаемость гематоэнцефалического барьера у новорожденных и детей до 1 года довольно высока. Также следует обратить внимание на то, что белки плазмы крови обладают пониженной связывающей способностью и концентрация лекарственных веществ в крови, тканях и органах сохраняется на высоком уровне длительное время. Биотрансформация лекарств затрудняется в силу незрелости гормональной и ферментной систем детей этого возраста. В связи с этим простой механический пересчет доз в зависимости от возраста для новорожденных и детей до 1 года практически неприемлем.

Кроме того, что у детей этого возраста иные, чем у взрослых людей, уровни всасывания, метаболизма и выведения лекарственных веществ, защитные реакции этих детей не в силах противостоять микробным инфекциям в необходимой мере. Микробная контаминация лекарственных препаратов чрезвычайно опасна для несформировавшегося детского организма. Кроме опасности развития инфекции при введении лекарственных препаратов, контаминированных микроорганизмами, высока вероятность возникновения пирогенных реакций со стороны детского организма. Лекарственные средства для наружного применения при попадании в них микроорганизмов не менее опасны для детей, так как их кожа имеет гораздо большую всасывающую способность, чем у взрослых.

Все вышеперечисленные факты не остались без внимания со стороны Минздрава РФ, подтверждением этого являются следующие документы: Приказ № 1026 от 19.10.1982 г. «Об усилении контроля за качеством состояния родильных домов, детских лечебно-профилактических учреждений и аптек», № 680-ДСП от 24.05.1984 г. и Методическое письмо по правилам приготовления, хранения и отпуска лекарственных форм для новорожденных № 42 от 24.05.1984 г. (приложения № 1, 23).

Все лекарственные формы для новорожденных детей, независимо от способа их применения, должны изготавливаться в аптеках в асептических условиях, а растворы для внутреннего и наружного применения, глазные капли, а также масла для обработки наружных покровов, как и инъекционные лекарственные формы, должны быть стерильными.

При статистическом анализе перечней рекомендуемых и выписываемых лекарственных форм для лечения новорожденных

и детей до 1 года были получены следующие выводы: 70% составляют формы экстемпоральной рецептуры (структура ее такова: порошки и присыпки — 40%, мази и суппозитории — 10%, инъекционные растворы и глазные капли — 5%, жидкие лекарственные формы для внутреннего применения от 17 до 50%, для наружного применения — 28%). Готовые лекарственные средства составляют около 30%. В основном это мази, линименты, инъекционные растворы. При аптечном производстве выписываемых водных растворов лекарственных веществ для внутреннего применения в разных аптеках нет единого подхода к технологии их изготовления. Между тем именно жидкие лекарственные формы наиболее широко применяются не только из-за простоты, удобства и безболезненности их применения, но и в связи с биофармацевтическими факторами (скоростью и равномерностью всасывания).

Для повышения безопасности применения лекарственных препаратов, изготовленных в аптеках, сотрудники ВНИИ фармации разработали указания по изготовлению, хранению, использованию и контролю качества лекарственных средств для новорожденных детей в аптеках и лечебно-профилактических учреждениях. Методические указания были утверждены Минздравом РФ от 14.11.1988 г., тем самым был установлен единый подход к технологии производства растворов для внутреннего применения 26 наименований с уточнением частных моментов. Данные растворы должны изготавливаться в асептических условиях массообъемным способом на воде дистиллированной или апиrogenной (без добавления стабилизаторов и консервантов). Фасовка растворов для одноразового применения по 10—20 мл, а максимальный объем составляет 200 мл. Растворы стерилизуют в паровых стерилизаторах при температуре 120°C. После стерилизации растворы во флаконах, герметично укупоренных «под обкатку», хранят от 5 до 30 дней в соответствии с установленным сроком годности.

Таким образом, стерильные 5, 10, 25%-ные растворы глюкозы для внутреннего применения приготавливаются без стабилизатора, который используется для инъекционных растворов глюкозы. Срок хранения растворов (без нарушения целостности упаковки) составляет 30 дней.

В этот период времени показатели нормы для растворов таковы: рН в пределах 4,0—6,25; величина оптической плотности не более 0,250 при длине волны 284 нм, что свидетельствует о допустимом количестве оксиметилфурфурола. Цветность растворов

глюкозы всех концентраций после стерилизации и при хранении должна соответствовать таковому эталону № 5а.

Неустойчивость 1%-ного раствора аскорбиновой кислоты при хранении обуславливает особый подход к технологии производства данного вещества.

Уменьшение содержания кислорода над раствором достигается заполнением флаконов доверху. Стерилизация проводится в паровых стерилизаторах при температуре 100°C в течение 30 мин. Срок хранения в защищенном от света места не более 5 дней. Особое внимание в данных Методических указаниях обращается на строго определенные концентрации назначаемых лекарственных препаратов. Например, димедрол, расфасованный по 10 мл, может использоваться только в концентрации 0,02%, так как высшая разовая доза для новорожденных составляет 0,002 г.

Наряду с растворами для внутреннего применения детям до 1 года назначают порошки. Изготовление порошков должно осуществляться в асептических условиях в соответствии с требованиями ГФ XI. Список лекарственных форм для наружного применения для новорожденных детей довольно велик: всевозможные мази, масла, присыпки, растворы, а также глазные капли. Изготовление всего этого перечня лекарственных средств также должно соответствовать требованиям Государственной фармакопеи.

Всесоюзный научно-исследовательский центр по охране матери и ребенка Минздрава и социального развития РФ законодательно устанавливает состав и технологию стабильных глазных капель для новорожденных. На практике часто используются 10, 20, 30%-ные растворы сульфацил-натрия, стабилизированные натрием тиосульфатом и кислотой хлороводородной, 2—3%-ные растворы колларгола и др. Кожные покровы младенцев обрабатывают стерильными маслами — вазелиновым, оливковым, персиковым, подсолнечным. Масла фасуют по 30,0 и 50,0 г. Стерилизуют масла в воздушных стерилизаторах при температуре 180°C в течение 30 мин. Хранят масла в темном, прохладном месте не более 30 дней. Мази готовят только на стерильной основе в асептических условиях. Режим стерилизации основы 180°C в течение 30 мин. Во Всероссийском научно-исследовательском институте фармации в данное время продолжают работы по усовершенствованию технологии производства растворов для внутреннего и наружного применения, глазных капель, растворов для инъекций, мазей и порошков с целью повышения качества получаемых лекарственных препаратов для новорожденных и детей первого года жизни.

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Лекарственные формы для инъекций

Путем инъекций осуществляется парентеральное введение лекарственных средств (подкожное, внутримышечное, внутривенное, внутриартериальное, спинномозговое, внутричерепное). Реже применяются и другие виды инъекций (внутрикостные, внутрисуставные, внутривезикулярные, внутрибрюшинные).

Для инъекций используют различные лекарственные формы — стерильные водные и неводные растворы, суспензии, эмульсии и сухие твердые вещества (порошки, таблетки, пористые массы), которые растворяются непосредственно перед употреблением стерильным растворителем.

В качестве растворителей для инъекционных растворов используют воду для инъекций, растворы глюкозы, натрия хлорида, некоторые растительные масла, разведенный спирт этиловый (до 33%).

В России в 1851 г. врач владикавказского военного госпиталя А.П. Лазарев впервые в мире осуществил подкожное впрыскивание лекарственных растворов, используя для этого барометрическую трубку с поршнем, на одном конце которого серебряный наконечник был вытянут в иглу.

Шприц современной конструкции предложил чешский врач К. Правац в 1852 г.

Название инъекций зависит от места введения лекарственных препаратов.

Внутрикожные инъекции

Игла прокалывает эпидермис кожи, и жидкость (около 0,2—0,5 мл) вводится между эпидермисом и дермой.

Подкожные инъекции

Так как подкожная клетчатка богата кровеносными сосудами, количество вводимых лекарственных веществ (в виде водных, масляных растворов, взвесей или эмульсий) может колебаться от 1—2 мл до 500 мл (при так называемых капельных инъекциях в течение 30 мин, не вынимая иглы).

Внутримышечные инъекции

Водные, масляные растворы, тонкие суспензии и эмульсии объемом от 1—2 мл до 50 мл вводится в толщу крупной мышцы (двуглавой, локтевой или ягодичной).

Внутрисосудистые инъекции

Внутривенно (чаще в локтевую вену) или внутриартериально (в бедренную, плечевую, сонную) вводят только водные растворы объемом до 3 л.

При чем вводиться могут растворы с резко кислой или щелочной реакцией. Благодаря имеющимся буферным системам это не вызывает заметных осложнений со стороны организма. Терапевтический эффект лекарственного вещества достигается уже через 1—2 с. Категорически запрещено внутрисосудистое введение взвесей и эмульсий с диаметром частиц, превышающим диаметр эритроцитов.

Спинномозговые инъекции

Вводить разрешается только истинно водные растворы с величиной pH строго от 5,0 до 8,0.

Проводит инъекцию опытный врач-хирург.

Вкол иглы производится между III и IV поясничными позвонками внутрь субарахноидального и перидурального пространств. При спинномозговых инъекциях всасывание лекарственных веществ происходит чрезвычайно медленно, поэтому они применяются для введения антибиотиков и анестезирующих веществ.

Внутричерепные инъекции

Вводятся только истинно водные растворы (1—2 мл) нейтральной реакции.

Вкол иглы производится через большое затылочное отверстие в расширенную часть субарахноидального пространства, подзатылочную цистерну.

Эффект введенного вещества возникает мгновенно.

Положительные стороны применения инъекционного введения лекарственных веществ:

- 1) быстрый терапевтический эффект;
- 2) точность дозирования и абсолютная биологическая доступность лекарственных веществ (лекарственные вещества сразу попадают в кровяное русло, минуя разрушающее воздействие желудочно-кишечного тракта и печени);
- 3) возможное введение препарата пациенту в бессознательном состоянии;
- 4) инъекционное введение как единственно возможное для некоторых препаратов (инсулина, гормонов, антибиотиков);
- 5) гемотрансфузии;
- 6) отсутствие раздражающего действия на органы обоняния, вкуса и желудочно-кишечный тракт;
- 7) возможность локализованного воздействия лекарственного вещества;
- 8) возможность заготовки стерильных лекарственных форм на длительный срок.

Существуют и отрицательные стороны применения инъекционных препаратов:

- 1) возможное возникновение эмболии (например, при введении с раствором пузырьков воздуха, диаметр которых превышает диаметр сосудов, питающих продолговатый мозг или сердце, возможен летальный исход);
- 2) возможное внесение инфекции, так как вещества попадают в организм, минуя защитные барьеры;
- 3) возможное травмирование нервов, сосудов, разрыв тканей (инъекционный способ введения препаратов требует определенной квалификации медицинского персонала);
- 4) возможные различные физиологические нарушения при введении препарата в ткани (сдвиги значений рН, осмотического давления), воспринимаемые организмом как жжение, боль, лихорадочное состояние;
- 5) возможное возникновение антигенных, аллергических, пирогенных реакций организма.

Лекарственные формы для инъекций должны быть стерильными, стойкими, апирогенными, свободными от механических примесей, в ряде случаев изотоничными, изоионичными, изогидричными, иметь определенную ионную силу и вязкость. Обеспечивается стерильность лекарственных форм для инъекций, изготовленных

в асептических условиях, их последующей стерилизацией. Стерилизации не подвергаются только термолabile вещества.

Большая часть инъекционных препаратов является лекарственными формами промышленного производства (ампулы, флаконы, шприц-тюбики).

В аптеках готовят растворы для инъекций, которые отпускают в герметично закупоренных флаконах вместимостью 5—1000 мл. На флаконы наклеиваются этикетки «Стерильно».

В 1885 г. впервые в России петербургский фармацевт А.В. Пель разработал и применил асептические условия и технологию изготовления стерильных инъекционных растворов. Для хранения стерильных дозированных растворов он предложил (впервые в мире) запаянные стеклянные сосуды.

Технология инъекционных препаратов — сложный многостадийный процесс, состоящий из основных и вспомогательных этапов.

Условия изготовления лекарственных форм для инъекций должны быть асептическими, т. е. исключая попадание в готовый продукт микроорганизмов и механических частиц. Только после определения способов стерилизации для различных инъекционных лекарственных форм стало возможно их практическое применение.

Стерилизация лекарственных форм для инъекций

Государственная фармакопея определяет стерилизацию как процесс умерщвления в объекте или удаление из него микроорганизмов всех видов, находящихся на всех стадиях развития.

Методы стерилизации:

- 1) термические (паровой и воздушный);
- 2) химические (стерилизация растворами и газами);
- 3) стерилизация фильтрованием;
- 4) радиационный метод стерилизации.

Термические методы стерилизации

Широко применяются как в аптеках, так и в промышленных масштабах.

Применение и выбор режима термических методов стерилизации зависят прежде всего от физико-химических свойств стерилизуемого объекта. Протоплазма микробных клеток под воздействием термической стерилизации подвергается необратимой

коагуляции, повреждаются ферментные системы, и микробная клетка гибнет.

Метод паровой стерилизации

Осуществляется насыщенным водяным паром при избыточном давлении 0,11 МПа и температуре 120°C; 0,20 МПа и температуре 132°C.

Известно, что подавляющее большинство микроорганизмов и их спор более чувствительны к действию влажного пара.

Автоклавирование — основной метод термической стерилизации. Этот метод нашел широкое применение в аптечной практике. Проводится автоклавирование в паровом стерилизаторе (автоклаве), принципом действия которого является нагревание помещенного в герметическую камеру объекта чистым насыщенным паром при высоком давлении.

Воздух из стерилизационной камеры и обрабатываемых объектов во время процесса стерилизации необходимо удалить, а объекты расположить таким образом, чтобы обеспечить к ним свободное проникновение пара.

Растворы лекарственных веществ стерилизуют при температуре 120°C.

Растворы должны быть герметично укупорены в предварительно простерилизованные флаконы. В зависимости от объема раствора, время стерилизационной выдержки различно (табл. 26).

Таблица 26

**Зависимость времени стерилизационной выдержки
от объема раствора**

Объем раствора, мл	Время стерилизационной выдержки, мин
До 100	8
От 100 до 500	12
От 500 до 1000	15

Режим стерилизации жиров и масел в герметично укупоренных сосудах в течение 2 ч при температуре 120°C. Изделия из стекла, фарфора, металла, перевязочные и вспомогательные материалы в стерилизационных коробках или двухслойной упаковке из бязи, пергаменты стерилизуются при 120°C в течение 45 мин, при 132°C — в течение 20 мин.

Чаще всего употребляется паровой стерилизатор (автоклав) АВ ЦАНИИ. Автоклав АВ встречается в двух модификациях:

- 1) со стерилизационной камерой диаметром 400 мм и высотой 600 мм (АВ-1);
- 2) со стерилизационной камерой диаметром 300 мм и высотой 400 мм (АВ-2).

В автоклаве АВ-1 возможна стерилизация 15 л растворов в склянках различной емкости.

Автоклав снабжен различными приборами:

- 1) электроконтактным манометром, автоматически поддерживающим заданное давление;
- 2) мановакуумметром, контролирующим давление в стерилизационной камере;
- 3) эжектором для просушки простерилизованного материала;
- 4) воздушным фильтром.

Уровень воды в водопаровой камере контролируется при помощи водоуказательной колонки с воронкой для налива воды. При повышении давления выше допустимого в аппарате открывается предохранительный клапан. Стерилизационная и водопаровая камеры, с одной стороны, являются единой конструкцией, с другой — могут функционировать отдельно друг от друга. Отключая стерилизационную камеру и производя загрузку, выгрузку и эжекцию в ней, можно не снижать давления в водопаровой камере (уменьшается расход пара). Стерилизация проводится 3—4 раза подряд без добавления воды в водопаровую камеру (сокращается время нагрева автоклава для следующего цикла стерилизации). Стерилизация при полном отсутствии воздуха проводится благодаря конструкции парового стерилизатора. Стерилизационная и водопаровая камеры, крышка, кожух сделаны из нержавеющей стали. Крышка автоклава прижимается при помощи откидных болтов с пластмассовыми рукоятками, которые всегда остаются холодными. Герметичность стерилизационной камеры обеспечивается за счет кольцевой резиновой прокладки. Стерилизуемые объекты размещаются на съемных перфорированных полках и в корзинах для мелких предметов.

Нагрев автоклава происходит за счет трубчатых элементов, общая мощность которых составляет 6 кВт (в период стерилизации потребляемая мощность может снижаться до 2 кВт за счет электрической схемы аппарата). Электропусковая аппаратура монтируется на выносном щите, на котором имеется лампа, сигнализирующая о включении автоклава в сеть. Аппарат обязатель-

но заземляется. Наполнение водопаровой камеры производится через воронку водоуказательной колонки до верхней отметки, кран, вентиль и крышка автоклава при этом открыты. После загрузки стерилизационной камеры крышку автоклава закрывают, плотно поджимая болтами. Кран и все вентили должны быть закрыты. В контактном манометре устанавливают пределы автоматического поддержания давления, затем автоклав включают в сеть. Для нагрева аппарата до давления 1—1,1 атм (120°C) в водопаровой камере требуется не более 30 мин. При достижении заданного давления следует открыть вентиль для заполнения стерилизационной камеры паром, одновременно с этим открывается второй вентиль для выпуска из нее воздуха и конденсата в канализацию. Этот процесс занимает 10—15 мин. После того как весь воздух и конденсат удален, второй вентиль закрывают, ждут подъема давления до заданной величины, переводят переключатель в положение «стерилизация» и отмечают время начала стерилизации. Расходуемая мощность снижается до 2 кВт. По истечении времени стерилизации первый вентиль закрывают, а через второй снова выпускают пар и конденсат. И после того, как давление в камере станет равно атмосферному, о чем свидетельствуют показания мановакуумметра, открывают крышку и разгружают камеру.

При необходимости просушки стерилизованных материалов после выпуска пара и конденсата через второй вентиль следует открыть второй вентиль и первый вентиль эжектора. Просушка длится около 10 мин, разрежение в стерилизационной камере достигает 350—400 мм рт. ст. и более. После окончания эжекции последовательно закрывают оба вентиля эжектора и открывают вентиль, соединяющий камеру с атмосферой. Во время всего процесса стерилизации вентиль для выпуска воздуха и конденсата в канализацию должен быть открыт.

Имеются также паровые стерилизаторы с принудительным охлаждением стерилизуемых объектов: ГК-100 (горизонтальный круглый) и ГП-400 (горизонтальный прямоугольный). За счет принудительного охлаждения резко сокращается время воздействия высокой температуры на лекарственные вещества, в результате чего сохраняется химическая устойчивость раствора.

В частных статьях Государственной фармакопеи XI существуют указания на проведение стерилизации при температуре ниже 120°C (в исключительных случаях). Стерилизацию текучим паром проводят насыщенным паром без примеси воздуха и избыточного давления при температуре 100°C. Необходимо упомя-

нуть, что при наличии в стерилизуемом объекте споровых форм этот метод неэффективен, так как текучий пар убивает только вегетативные формы микроорганизмов. Стерилизация в аппаратах ВКО-16, ВК-75 проводится в течение 30—60 мин, в зависимости от свойств лекарственных веществ и объема раствора, текучим паром при температуре 100°C. При стерилизации температура во флаконах возрастает медленнее, чем в стерилизационной камере. Для растворов малого объема отставание составляет 2—3 мин, но для объема более 500 мл отставание довольно значительное. По-этому объемы до 100 мл стерилизуют 30 мин, от 101 до 500 мл — 45 мин, от 501 до 1000 мл — 60 мин. Растворы объемом свыше 1 л стерилизовать запрещается.

Воздушный метод стерилизации

Этот метод стерилизации осуществляется сухим горячим воздухом в воздушных стерилизаторах при температуре 160, 180 или 200°C.

Следует отметить, что данный метод уступает по качественным показателям паровому методу стерилизации, так как гораздо слабее влияет на микроорганизмы, при этом оказывая разрушающее влияние на некоторые материалы (резину, ткани). Принцип действия на микроорганизмы тот же — пирогенетическое разложение белковых молекул.

Аппараты для данного метода состоят из стерилизационной камеры с полками и дверкой. Камера располагается в кожухе с теплоизоляционной набивкой. Иногда применяются сушильные шкафы с электронагревом.

Качество стерилизации зависит от температуры, времени, теплопроводной характеристики и правильности расположения стерилизуемых объектов (табл. 27, 28).

Таблица 27

**Режимы стерилизации
термостабильных порошкообразных веществ**

Масса, г	Температура, °C	Время стерилизации, мин
До 100	180	30
	200	10
От 25 до 100	180	40
	200	20
От 100 до 200	180	60
	200	30

**Режимы стерилизации минеральных
и растительных масел, жиров**

Масса, г	Температура, °С	Время стерилизации, мин
До 100	180	30
	200	15
От 100 до 500	180	40
	200	20

Изделия из стекла, фарфора, силиконовой резины, металла, установки для стерилизующего фильтрования с фильтрами и приемники фильтрата стерилизуют при 180°С в течение 60 мин или при 160°С — в течение 2,5 ч. При повышении температур нагрева соответственно следует уменьшать время стерилизационной выдержки, но при этом неизменным должны оставаться стерильность и сохранность стерилизуемого объекта. Все используемые режимы стерилизации должны быть отображены в нормативной документации.

Контроль качества термических методов стерилизации осуществляется с помощью химических, биологических тестов и контрольно-измерительных приборов.

Химические методы стерилизации

После того как микробиологическими исследованиями была выявлена специфическая чувствительность микроорганизмов к некоторым химическим веществам, эти реагенты стали довольно широко использоваться для стерилизации различных объектов. Антимикробное воздействие химических реагентов основано на способности вызывать коагуляцию белков протоплазмы микробной клетки.

Газовая стерилизация

Стерилизующим агентом является окись этилена или ее смесь с другими реагентами: двуокисью углерода, фреонами, бромистым метилом и др.

Аппараты для газовой стерилизации называются микроаналог-ростатами.

Параметры эффективности стерилизации:

- 1) стерилизующая доза газа;
- 2) температура в стерилизационной камере;

- 3) относительная влажность в стерилизационной камере;
- 4) время стерилизационной выдержки.

Данным методом стерилизуют изделия из стекла, металла, резины, полимерных материалов. Изделия перед стерилизацией упаковывают в пергамент или пакеты из полиэтиленовой пленки толщиной от 0,06 до 2 мм.

Изделия после стерилизации подвергают дегазации из-за токсичности применяемых газов. Дегазация представляет собой выдерживание объектов определенное время в вентилируемом помещении для удаления остатков газов до нормированного количества. В зависимости от способа применения, материала изделия и упаковки, назначения и размера изделия условия дегазации могут быть различными. Контроль качества стерилизации осуществляется при помощи химических и биологических тестов, а также при помощи контрольно-измерительных приборов.

Химическая стерилизация растворами

При данном виде стерилизации в качестве химических реагентов применяют перекись водорода и надкислоты (надуксусную и надмуравьиную). Основными параметрами эффективности стерилизации являются концентрация действующего вещества, температура стерилизующего раствора и время стерилизационной выдержки.

При стерилизации 6%-ной перекисью водорода температура раствора должна быть не менее 18°C, время стерилизационной выдержки составляет 6 ч, а при температуре 50°C — уже 3 ч. Во время стерилизации изделие должно быть полностью погружено в раствор в закрытых емкостях из стекла, пластмассы или емкостях, покрытых неповрежденной эмалью.

После стерилизации изделия в асептических условиях промываются стерильной водой. Данным методом стерилизуют изделия из стекла, резины, полимерных материалов, коррозионно-стойких металлов. Контроль качества проводится с помощью химических и физических методов.

Стерилизация фильтрованием

Данный способ освобождает растворы от любых механических частиц, а для термолабильных веществ он является единственно возможным.

По механизму фильтрования фильтры подразделяются на глубинные и мембранные.

Материалом для изготовления глубинных фильтров могут быть ткани, ватно-марлевые структуры, асбест, спеченные частицы стекла или металла, бумага или синтетические волокна. Структура фильтра должна быть такова, чтобы при прохождении через него раствор сталкивался с большим количеством мелких пор и преград и частицы задерживались бы в нем по механическим причинам или вследствие механической или электрической адсорбции. При этом чем больше толщина фильтра, тем большее количество частиц в нем задерживается.

Стеклянные фильтры представляют собой пластинки, сваренные из стеклянных зерен. Они часто встречаются в аптечной практике. Для обычной фильтрации используют фильтры с большей величиной пор (№ 1—4). Фильтр № 5 можно использовать для стерильной фильтрации. Фильтрование растворов необходимо производить под разряжением, которое создается с помощью вакуум-насоса. От загрязнения фильтры прочищают хромовой смесью с последующим тщательным промыванием водой.

Керамические фильтры

Бактериологические свечи представляют собой полые цилиндры из неглазурованного фарфора, открытые с одного конца.

Фильтрование можно провести двумя способами:

- 1) жидкость вводится внутрь фильтра, просачиваясь через пористые стенки, она вытекает в стерильный сосуд (свечи Шамберлана);
- 2) жидкость проникает через стенку внутрь свечи, а оттуда выводится наружу (свечи Беркефельда).

Свечи работают под вакуумом. Стерилизуют свечи термическим способом. По величине пор и равномерности их распределения можно давать оценку эффективности работы фарфоровых фильтров. Для каждого наименования раствора должен использоваться один и тот же фильтр. Мельчайшая трещина делает фильтр негодным для применения. Периодическая чистка от засорения микроорганизмами проводится выщелачиванием бактериальных тел паром в автоклаве или стерилизацией сухим жаром при 160—170°C в течение 1 ч.

Мембранные фильтры

Механизм действия механический, ситовый. Он гарантирует удержание частиц больших размеров по сравнению с размерами пор фильтра (капиллярный эффект и адсорбция).

В зависимости от способа получения, микроструктура может быть:

- 1) ядерной;
- 2) ячеистой;
- 3) сетчатой.

Мембранные фильтры — это пленки из пластических масс (эфиров лавсана, целлюлозы) толщиной 100—150 мкм.

Матрица мембраны с частицами взаимодействует на основе электростатических и вандерваальсовых сил.

На скорость процесса фильтрации влияют следующие факторы:

- 1) тип мембраны;
- 2) площадь фильтрующей поверхности;
- 3) перепад давления на мембраны;
- 4) вязкость фильтруемой жидкости;
- 5) температура фильтруемой жидкости;
- 6) наличие предфильтра.

Стерилизация фильтрованием осуществляется в установках, в которые входят:

- 1) емкость с раствором;
- 2) держатель мембранного фильтра;
- 3) емкость для фильтрата;
- 4) источник избыточного давления.

Для термолабильных веществ это единственный метод стерилизации.

Стерилизация фильтров осуществляется:

- 1) насыщенным водяным паром при избыточном давлении, температура 1202°C;
- 2) сухим горячим воздухом при температуре 180°C;
- 3) обработкой антисептиками (формальдегидом, водорода пероксидом, этанолом);
- 4) ультрафиолетовым облучением;
- 5) радиационным методом.

Качество стерилизации фильтрованием оценивается микробиологическим прямым посевом пробы фильтрата на питательные среды.

Стерилизация ультрафиолетовым излучением

Ультрафиолетовое облучение губительно действует на микроорганизмы. Максимальными бактерицидными свойствами обладают лучи с длиной волны 253,7—257,5 нм. Источником такого излучения являются лампы люминесцентного излучения. Прин-

цип работы люминесцентных ламп таков: разряд возникает в парах ртути при определенном напряжении тока, который подается на электроды лампы.

Существует несколько марок ламп. Российская промышленность выпускает бактерицидные увиолевые (БУВ). На практике применяют облучатели, которые комплектуются из нескольких бактерицидных увиолевых ламп. В настенном бактерицидном облучателе (НБО) две бактерицидные лампы БУВ-30П, разделенные экраном-отражателем так, чтобы одна лампа обеззараживала воздух в верхней части помещения, а другая — в нижней. Мощность облучателя рассчитана на помещение объемом до 30 м³ и может эксплуатироваться при отсутствии и в присутствии людей. В потолочном бактерицидном облучателе (ПБО) сочетаются четыре бактерицидные лампы (по две БУВ-15 и БУВ-30П) и пускорегулирующая аппаратура. Для того чтобы предохранить глаза от вредного воздействия ультрафиолетового облучения, устанавливают отражатель (экран).

Бактерицидные лампы используют для стерилизации воздуха, стен и оборудования в стерильных помещениях и блоках. Длительное облучение вредно для человека, поэтому категорически запрещено применение незащищенных бактерицидных ламп в присутствии людей.

А при работе с бактерицидными лампами глаза должны быть защищены очками из простого стекла.

Так как обычное стекло поглощает ультрафиолетовое облучение, медикаменты и их растворы в ампулах и склянках данным методом не стерилизуют.

Асептика

Условия работы, позволяющие максимально предохранить лекарства от попадания в них микроорганизмов, называют асептическими.

Изготовление всех лекарственных форм для инъекции, допускающих термическую стерилизацию, требует обязательного соблюдения асептических условий. Лекарственные формы, приготовленные без соблюдения асептических условий, но подвергнутые стерилизации, имеют в своем составе погибшие микроорганизмы и выделенные ими токсины и, следовательно, обладает пирогенетическими свойствами. Введение в кровяное русло таких раство-

ров может вызвать у пациента не только пирогенетическую реакцию в виде лихорадки, но и более сложный комплекс патологических реакций (кровоизлияния в ткани внутренних органов, изменение лейкоцитарной формулы, нарушение углеводного обмена и расстройство сердечно-сосудистой системы).

Активная часть пирогенного комплекса — это вещество липополисахаридной природы, расположенное на внешней мембране бактерий (чаще грамотрицательных). Пирогены бактериального происхождения могут попасть в раствор с водой или другим веществом, но чаще всего они попадают в процессе изготовления и термической стерилизации раствора.

Таким образом, уровень микробной загрязненности непосредственно связан с количественным содержанием пирогенных веществ в готовом растворе.

Очистка раствора от пирогенов технически очень сложна, поэтому все усилия должны быть направлены на достижение условий, исключающих микробную контаминацию растворов. Соблюдение условий асептики особенно важно при изготовлении растворов, не выдерживающих термическую стерилизацию.

Соблюдение асептических условий при изготовлении растворов термолабильных веществ, взвесей, эмульсий — это единственный способ добиться готовых препаратов, близких к состоянию стерильности.

Чистота воздуха имеет огромное влияние на весь технический процесс. Источниками загрязнения воздуха чаще всего являются следующие объекты:

- 1) вентиляционный или атмосферный воздух;
- 2) технологическое оборудование;
- 3) поверхности помещения;
- 4) обслуживающий персонал;
- 5) спецодежда;
- 6) вспомогательные материалы.

В асептическом блоке для обеззараживания воздуха устанавливаются неэкранированные облучатели (на 1 м³ помещения — 2—2,5 Вт), их включают перед работой персонала на 2 ч. В присутствии людей работают экранированные бактерицидные облучатели.

Данные облучатели должны устанавливаться на высоте 1,8—2 м от пола из расчета на 1 м³ помещения 1 Вт, при этом должно быть исключено направленное действие на находящихся в помещении людей.

Одежда персонала может стать источником аэрозольных частиц в окружающей среде. Основные требования к одежде работников асептического блока:

- 1) минимальное ворсоотделение;
- 2) отсутствие электростатического заряда;
- 3) стерильность (ежедневная замена перед началом работы).

Одежда стерилизуется в биксах в паровых стерилизаторах при 120°C в течение 45 мин, при 132°C — в течение 20 мин. Хранят не более 3 суток. Вода, используемая для приготовления инъекционных растворов, тоже может служить источником микробного загрязнения.

Качество воды зависит от следующих факторов:

- 1) характеристик используемых аквадистилляторов;
- 2) условий транспортировки;
- 3) условий хранения.

Вода для инъекций должна быть очищенной и апиrogenной.

Требования к лекарственным веществам

Для изготовления инъекционных лекарственных форм используют лекарственные вещества, отвечающие требованиям ГФ, ВФС, ГОСТом, квалификации «химически чистый» (х. ч.), «чистый для анализа» (ч. д. а.). Некоторые из них подвергаются особой очистке и выпускаются повышенной чистоты под маркой «годен для инъекции». Несоответствие лекарственного вещества предъявляемым стандартам может оказать токсическое воздействие на организм.

Некоторые лекарственные вещества для инъекционных растворов перед применением дополнительно исследуют на чистоту. Лекарственные вещества не должны содержать примесей, влияющих на их стабильность или придающих им токсичные свойства. Хранят лекарственные вещества, используемые для изготовления инъекционных растворов, в стерильном шкафу в штангласах, закрытых притертыми пробками.

Растворители, используемые для изготовления инъекционных растворов

В качестве растворителей используют воду для инъекций, жирные масла растительного происхождения, спирты, сложные эфиры, а также некоторые синтетические вещества.

Вода для инъекций применяется для изготовления инъекционных растворов чаще всего. Несомненными достоинствами воды является то, что она хороший растворитель, нейтральна, нетоксична и не является аллергеном. Воду для инъекций получают из обычной воды методами дистилляции и обратного осмоса.

Дистилляция — самый надежный способ получения воды для инъекций.

Воду нагревают до кипения и получения пара, при этом в дистилляционной камере осаждаются все нерастворимые в воде соли. В конденсаторе из пара снова образуется вода. Необходимо избегать попадания капелек воды в пар (так как они несут в себе нежелательные включения и микроорганизмы). Достигается это регулировкой скорости кипения. При высоком содержании в воде газообразных веществ (аммиака) перед дистилляцией следует проводить водоподготовку. Для этого используют различные химические агенты, связывающие нежелательные включения в воде. В результате всех этапов очистки вода должна быть стерильной, апиrogenной и химически чистой.

Неводные растворители

Могут использоваться в производстве как отдельно друг от друга, так и в различных сочетаниях (вода и глицерин; спирт, вода и глицерин). Смеси обладают большей растворяющей способностью. Каждое вещество при этом будет называться соразстворителем, а процесс в целом соразстворением. Применение неводных растворителей может быть обусловлено различными причинами: лекарственное вещество может быть нерастворимо в воде или раствору следует пролонгировать действие.

Требования к инъекционным растворам.

Типовая схема изготовления

В основном инъекционные растворы являются истинными растворами, но могут также представлять собой суспензии, эмульсии и коллоидные растворы.

Требования к инъекционным растворам:

- 1) стерильность;
- 2) апиrogenность;
- 3) отсутствие механических включений;
- 4) стабильность.

Кроме вышеперечисленных, могут предъявляться особые требования.

Стерильность и апирогенность

Производство растворов для инъекций должно проводиться с соблюдением условий асептики и установленного режима стерилизации, указанной в соответствующей нормативной документации.

Стерилизацию проводят не позднее 3 ч после изготовления. Вода для инъекций должна производиться и храниться с соблюдением всех необходимых правил.

Отсутствия механических включений можно добиться правильной фильтрацией. Раствор должен быть полностью прозрачным.

Стабильность

Все содержащиеся в растворе лекарственные вещества должны сохранять свои свойства. Стабильность достигается строгим соблюдением условий асептики, подбором оптимального режима стерилизации, использованием соответствующих стабилизаторов и консервантов.

Лекарственные вещества, растворы которых требуют стабилизации:

- 1) соли, образованные сильными кислотами и слабыми основаниями;
- 2) соли, образованные сильными основаниями и слабыми кислотами;
- 3) легкоокисляющиеся вещества.

Стабилизация всех вышеперечисленных групп веществ проводится по правилам, указанным в Государственной фармакопее.

Этапы приготовления инъекционных растворов:

- 1) расчет количества воды и сухих лекарственных веществ;
- 2) отмеривание необходимого количества воды для инъекций и отвешивание лекарственных веществ;
- 3) подготовка флакона и укупорочных средств;
- 4) растворение;
- 5) фильтрование;
- 6) оценка качества инъекционного раствора;
- 7) стерилизация;
- 8) оформление к отпуску;
- 9) оценка качества.

Инъекционные растворы готовят массообъемным способом, для освобождения от примесей подвергают фильтрованию, используя высшие сорта мелкопористой бумаги. Отпускают растворы для инъекций в стерильных флаконах из нейтрального стекла марки НС-1, НС-2. Флаконы укупоривают стерильными резиновыми пробками из силикона, каучука и обкатывают металлическими колпачками. Перед стерилизацией флаконы маркируются.

Оформление к отпуску для амбулаторных больных производится согласно требованиям Приказа № 120 от 05.09.1997 г.

Срок годности стерильных растворов во флаконах, герметично укупоренных резиновыми пробками «под обкатку», составляет от 7 до 30 суток.

До и после стерилизации проводится оценка качества растворов. До стерилизации проводится полный химический контроль (определение величины рН, отсутствия механических включений), а после стерилизации определяют величину рН, количественный анализ всех компонентов раствора, качество укупорки. Для контроля отбирается один флакон из каждой серии.

Согласно требованию Государственной фармакопеи не реже 2 раз в квартал проводится контроль растворов для инъекций на стерильность и наличие пирогенных веществ.

ЛЕКАРСТВА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ В ЗАВОДСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ

Выработаны специальные условия выполнения стадий и операций технологического процесса для соответствия готового раствора требуемым стандартам.

Повышенные требования предъявляются к следующим объектам:

- 1) производственным помещениям;
- 2) технологическому оборудованию;
- 3) системам подготовки основных и вспомогательных материалов;
- 4) вентиляции;
- 5) обслуживающему персоналу.

На каждой из стадий производственного процесса существует угроза микробной контаминации и внесения в раствор загрязнений иного рода.

Технология ампулированных препаратов:

- 1) получение ампул (флаконов);
- 2) подготовка ампул (флаконов) к заполнению.

Параллельно с этими процессами идут:

- 1) получение и подготовка растворителей;
- 2) приготовления раствора.

Далее производят:

- 1) ампулирование (наполнение и укупорку флаконов);
- 2) стерилизацию;
- 3) контроль качества, маркировку и упаковку.

Особенно ответственно нужно подходить к стадиям получения раствора и ампулирования.

Принимая во внимание то, что в городском воздухе содержится от 100 000 до 1 000 000 частиц размером 0,5 мкм и более в 1 л, в 1982 г. в нашей стране были введены «Требования к помещениям для производства лекарственных средств в асептических условиях РДП 46-3-80».

Все производственные помещения в соответствии с этими требованиями следует делить на четыре класса:

- 1) для помещений I класса чистоты в 1 л воздуха допустимо содержание не более 10 механических частиц размером 0,5 мкм;
- 2) для помещений II класса чистоты в 1 л воздуха — содержание не более 350 механических частиц размером 0,5 мкм, 15 частиц размером 4 мкм и более, 10 частиц размером 5 мкм и более и до 50 микробных клеток;
- 3) для помещений III класса чистоты в 1 л воздуха — содержание не более 3500 механических частиц размером 0,5 мкм и более, 50 частиц размером 4 мкм и более, 25 частиц размером 5 мкм и более и до 100 микробных клеток;
- 4) для помещений IV класса чистоты данные параметры не нормируются.

Ранее системы очистки и вентиляции воздуха в производственных помещениях обеспечивали содержание в 1 л около 1000 частиц. Эти параметры не отвечали требуемым условиям асептики, так как изначально на 1000 частиц в воздухе приходится 1 микроорганизм, а каждый член персонала при дыхании за 1 мин в неподвижном состоянии выделяет 100 000 частиц, а при ходьбе до 10 000 000 частиц.

Одной из характеристик данных систем являлось то, что они создавали турбулентные потоки, смешивающие чистый фильтрованный воздух с поступающим нефiltroванным, при этом происходило разбавление концентрации взвеси частиц в воздухе помещения.

Для того чтобы избавиться от данного недостатка, были разработаны системы с применением ламинарного потока фильтрованного воздуха со скоростью около 27,5 м/мин по всему сечению помещения.

В результате был достигнут допустимый результат — содержание 10 частиц в 1 л воздуха.

Автономный ламинарный поток стерильного воздуха применяется для создания условий сверхчистых помещений или отдельных зон внутри помещения (размещаемых в виде специального блока).

При применении данной технологии чистота воздуха достигает 1 частицы в 1 л, что соответствует условиям стерильности и асептики.

Между помещениями разных классов чистоты устанавливают шлюзовые соединения, создается подпор воздуха 533,288 Н/м².

Персонал перед входом в помещение I класса, должен проходить через тамбур, где установлен воздушный душ с регламентированными значениями температуры, влажности и освещенности.

Проведение воздушных потоков через фильтр предварительной очистки и далее с помощью вентилятора через стерилизующий фильтр с материалом марки ФПП-15-3 (слой ультратонких волокон из перхлорвинилового полимера) обеспечивает высокую чистоту воздуха.

Иногда внутри помещения дополнительно устанавливают передвижные рециркуляционные воздухоочистительные установки. Согласно требованиям РДП 46-3-80 необходимо проводить регулярную уборку и санитарную обработку внутри помещения 2—6%-ным раствором водорода пероксида с моющими средствами, рекомендованными Минздравом РФ, что снижает микробную загрязненность. При воздействии паров формальдегида в концентрации 2 мг/л в течение 1 ч погибает 99% микроорганизмов и их спор.

Для предотвращения возникновения резистентности штаммов микроорганизмов к применяемому стерилизующему веществу через каждые 2 недели данные вещества следует заменять.

Одежда персонала должна соответствовать следующим требованиям:

- 1) пыленепроницаемости;
- 2) отсутствию ворсоотделения;
- 3) низкой пылеемкости;
- 4) отсутствию статического электричества;
- 5) воздухопроницаемости;
- 6) возможности стерилизации;
- 7) гигроскопичности.

Предъявляемым требованиям соответствует смесовая ткань из хлопка с лавсаном.

Предназначение помещений различных классов чистоты:

- 1) помещения I класса чистоты предназначены для выгрузки и наполнения стерильных ампул и укупорки флаконов;
- 2) помещения II класса чистоты предназначены для изготовления растворов, фильтрования, мойки ампул и флаконов, их сушки и стерилизации;
- 3) помещения III класса чистоты используются для мойки и сушки вспомогательного материала;
- 4) в помещениях IV класса чистоты проводят мойку дрота, выделку ампул.

Медицинское стекло.

Основные показатели качества

Медицинское стекло получают в результате охлаждения расплавленной смеси силикатов, оксидов металлов, солей и представляет собой твердый раствор.

Из-за того, что медицинское стекло изготавливают из кварцевого стекла, состоящего на 95—98% из кремния диоксида, оно обладает очень высокой термической и химической устойчивостью. Изготовление и запайка ампул затруднительна из такого стекла из-за чрезвычайно высокой температуры плавления (1550—1800°C).

В состав стекла для понижения температуры плавления добавляются специальные модификаторы (калия и натрия оксиды). Введение данных веществ может настолько уменьшить химическую устойчивость, что возможно получение жидкого или растворимого стекла (калия или натрия силикатов).

Бытовое стекло получают при сплавлении кварцевого песка, известняка, натрия карбоната (сульфата). Из-за низкой термической и химической стойкости применение такого стекла ограничено изготовлением посуды, бутылок, оконных стекол.

Повысить химическую стойкость возможно введением в состав стекла алюминия и бора оксидов. При этом получают новый состав алюмоборосиликатного стекла, в составе которого имеются сложнодиссоциирующие комплексы. Термическая устойчивость повышается благодаря добавлению в раствор магния оксидов. Вариабельность содержания алюминия, бора и магния оксидов позволяет повысить также ударную прочность стекла, снизив его хрупкость.

Основным сырьем для производства стекла являются:

- 1) кварцевый песок;
- 2) нефелин;
- 3) магнезит (магния карбонат);
- 4) доломит (магния и кальция карбонат);
- 5) натрия тетраборат;
- 6) кислота борная;
- 7) известняк (кальция карбонат);
- 8) поташ (калия карбонат);
- 9) сода кальцинированная (натрия карбонат);
- 10) натрия сульфат.

При изменении соотношения и концентрации компонентов в составе возможно получение стекла с заданными свойствами.

Требования к стеклу для ампул:

- 1) термическая устойчивость (способность не разрушаться при резких колебаниях температуры);
- 2) химическая устойчивость (возможность обеспечения сохранности лекарственных растворов);
- 3) механическая прочность (для противостояния нагрузке в процессе производства, транспортировки, хранения);
- 4) необходимая хрупкость (для легкого вскрытия капилляра ампулы);
- 5) прозрачность (для оптического и визуального контроля раствора на отсутствие механических включений);
- 6) легкоплавкость (для запайки ампул, заполненных раствором, при сравнительно низкой температуре);
- 7) бесцветность (для обнаружения изменения цвета раствора).

Марки медицинского стекла различного назначения:

- 1) НС-3 — нейтральное стекло для изготовления ампул и флаконов для растворов веществ, подвергающихся гидролизу, окислению и подобным изменениям (растворы солей алкалоидов);
- 2) НС-1 — нейтральное стекло для изготовления ампул для растворов веществ, менее чувствительных к щелочам (растворов кальция хлорида, магния сульфата);
- 3) СНС-1 — светозащитное нейтральное стекло для производства ампул с растворами светочувствительных веществ;
- 4) АБ-1 — ампульное безборное, щелочное стекло для ампулирования устойчивых веществ в масляных растворах;
- 5) ХТ-1 — химически и термически стойкое стекло для производства шприцев, бутылок для хранения крови, инфузионных и трансфузионных препаратов;
- 6) МТО — медицинское тарное обесцвеченное стекло для флаконов, банок и предметов ухода за больными;
- 7) ОС и ОС-1 — оранжевое тарное стекло для флаконов и банок;
- 8) НС-2 и НС-2А — нейтральное стекло для изготовления флаконов для крови, трансфузионных и инфузионных препаратов.

В зависимости от марки стекла и значения рН раствора, во время стерилизации и хранения на поверхности стекла (в местах контакта с раствором) может происходить выщелачивание или растворение. Выщелачивание — процесс выхода из стекла оксидов щелочных и щелочно-земельных металлов с образованием на

поверхности стекла защитной кремнеземной пленки, препятствующей продолжению процесса.

Растворением называется постепенный переход в раствор всех имеющихся компонентов стекла.

В нейтральных и кислотных растворах при взаимодействии с водой и кислотами щелочные ионы калия и натрия переходят в раствор, вызывая изменение значений pH, при этом на поверхности стекла образуется защитная пленка кислоты кремниевой. И чем дольше время взаимодействия, тем больше толщина этой пленки. Это происходит за счет малой степени диссоциации и из-за слабой реакционной способности кислоты кремниевой.

В растворах с показателями pH со значением pH 3,0 из-за того, что щелочность нейтрализуется дополнительной диссоциацией кислоты, реакция среды практически не меняется.

Наибольший сдвиг происходит в ампулах с растворами, имеющими значение pH 5,0, так как при этой величине самая высокая степень диссоциации кислот.

Растворение щелочных и кислотных компонентов стекла происходит в щелочных растворах. При разрыве связи Si—O—Si образуются натрия и калия силикаты, растворяющие поверхностный слой на большую величину.

При этом на поверхности идет образование низкорастворимых солей магния и кальция (силикатов). Но формирования сплошной прочной пленки не происходит, потому что концентрация данных соединений недостаточна для этого. Она отслаивается при хранении в ампулах из стекла с недостаточной химической устойчивостью, образуя механические включения.

Учитывается и удельная поверхность контакта раствора со стеклом (табл. 29).

Удельная поверхность контакта стекла
в зависимости от вместимости ампул

Таблица 29

Номинальная вместимость ампулы, мл	Общая внутренняя поверхность в ампуле, см ²	Удельная поверхность контакта, см ² / мл
1	10,6	10,6
15	48,0	3,2
50	80,5	1,6

Эти данные свидетельствуют о том, что удельная поверхность контакта раствора со стеклом в мелкочастотных ампулах больше, и абсолютно очевидно, что их химическая стойкость должна быть выше.

Итак, из всего вышесказанного можно сделать вывод о параметрах и условиях сохранности ампулированных растворов, как то:

- 1) исходное значение pH раствора;
- 2) марка стекла;
- 3) время контакта раствора со стеклом;
- 4) температура стерилизации;
- 5) температура хранения;
- 6) удельная поверхность контакта раствора со стеклом.

Основные показатели качества стекла для ампул и флаконов:

- 1) химическая устойчивость (водостойкость, щелочестойкость);
- 2) термическая устойчивость;
- 3) светозащитные свойства.

Изготовление ампул

Существуют ампулы различных видов, имеющие определенные обозначения:

- 1) ампулы вакуумного наполнения (В — без пережима, ВП — с пережимом);
- 2) ампулы шприцевого наполнения (ШП — с пережимом, ШПР — с пережимом и раструбом, ШВ — с воронкой, ШПВ — с пережимом и воронкой);
- 3) ампулы для глицерина (Г);
- 4) ампулы для хлорэтила (ХЭ).

Кроме формы ампул, обозначают вместимость ампул, марку стекла, номер стандарта.

Для различных способов заполнения ампул они должны иметь соответствующую форму и диаметр капилляра. А для того чтобы препятствовать попаданию раствора в верхнюю часть капилляра при его запайке и улучшить условия вскрытия ампул, на капилляре создается пережим.

Основные стадии изготовления дроба:

- 1) изготовление дроба медицинского (стеклянных трубок);
- 2) калибровка;
- 3) мойка и сушка дроба;
- 4) выделка ампул.

Дрот выпускается из медицинского стекла двух групп: А и А-1 для флаконов, пробирок, других медицинских изделий. Дрот выпускается на стекольных заводах (ТУ 64-2-5-76 с изменениями).

Оценка качества дрота производится по следующим характеристикам:

- 1) конусности;
- 2) разностенности;
- 3) прямолинейности;
- 4) овальности;
- 5) изогнутости;
- 6) отмываемости загрязнений.

Недопустимо наличие различных дефектов — механических включений, пузырьков, помутнения стекла и др. Жестко регламентируются толщина стенок и наружный диаметр трубок.

Изготовление дрота

Материалом для производства дрота является жидкая стеклянная масса, которая в горизонтальном и вертикально-горизонтальном положениях вытягивается на специальных поточных линиях. Отрезка трубок длиной 1500 мм производится механико-термическим методом.

Калибровка дрота

Трубки выпускаются различного наружного диаметра от 8,0 до 27,0 мм (через 0,25 мм). В дальнейшем из этих трубок получают ампулы одной серии, однородные по размерам, определенной вместимости. Калибруются трубки по наружному диаметру на расстоянии 350 мм в двух сечениях на калибровочной машине. На вертикальной раме машины укреплено пять калибров по два каждого размера, расстояние между ними 700 мм, щели увеличиваются снизу вверх на 0,25 мм. Трубки ступенчато подаются снизу к первым калибрам с помощью захватов. Если размеры позволяют, трубка проходит калибры и скатывается в накопитель, если же диаметр трубки больше щели, то трубка поднимается на следующие калибры с большим зазором. За 1 ч работы аппарата производится 130 кг трубок.

На более современных машинах возможна сортировка трубок по нескольким показателям (последовательная отбраковка по длине, кривизне, наружному диаметру, конусности). Далее весовое устройство набирает в шесть накопителей отсортированные трубки в пучки заданной массы.

Определение толщины стенок производится косвенно по массе. Откалиброванные по наружному диаметру трубки сортируются по длине и с помощью взвешивающего устройства распределяются в приемные лотки на восемь групп. Каждая группа имеет свой наружный диаметр и толщину стенок.

Мойка и сушка дрота

Основным загрязняющим агентом дрота является стеклянная пыль, образующаяся на стадии изготовления (при резке трубок термическим ударом) и при транспортировке. Удаление загрязнений через узкие капилляры готовых ампул трудоемкий процесс, поэтому этот процесс производится на стадии дрота.

Наиболее распространены два способа мойки дрота: камерный и с помощью ультразвука. Чаще используется камерный метод. Принцип действия моечной установки таков: 250—350 кг трубок погружается в контейнер в вертикальном положении, закатывается внутрь камеры с помощью пневмопривода. Далее двери камеры должны герметично закрыться. Включается режим мойки с автоматической системой управления. После заполнения камеры с трубками моющим раствором происходит нагрев жидкости до кипения. Подача пара или сжатого воздуха через барботер (барботаж повышает качество мойки из-за создания турбулентных потоков и кавитационных эффектов) происходит после замачивания трубок в моющем растворе. После того как жидкость из камеры сливается, в душирующее устройство под давлением подается обессоленная вода.

Форсунки душирующего устройства с помощью пневмоцилиндра перемещаются в горизонтальной плоскости, интенсивно споласкивая трубки по всему сечению камеры. Затем внутрь камеры подают горячий фильтрованный воздух для просушки трубок.

Режим работы аппарата зависит от диаметра трубок и степени их загрязненности.

Режим мойки трубок для мелкочемких ампул:

- 1) замачивание горячей водопроводной водой при температуре 60°C в течение 1 ч;
- 2) барботаж 40 мин;
- 3) душирование обессоленной водой под давлением в течение 30—60 мин;
- 4) сушка горячим профильтрованным воздухом с температурой 60°C в течение 15—20 мин.

Режим мойки трубок для крупнотрубчатых ампул:

- 1) душировка водопроводной водой с температурой 40°C в течение 15 мин;
- 2) замачивание обессоленной водой — 20 мин;
- 3) барботаж острым паром — 20 мин;
- 4) душирование под давлением 392266 Н/м² обессоленной водой с температурой 40°C — 15 мин;
- 5) сушка горячим фильтрованным воздухом при 60°C — 15 мин.

К недостаткам камерного способа мойки трубок относят большой расход воды, малую скорость подачи воды (около 10 см/с при необходимых 100 см/с) для преодоления адгезивных сил. Повысить эффективность данного способа возможно струйной подачей воды, созданием турбулентных потоков, за счет усовершенствования барботажа.

Способ мойки с помощью ультразвука признан более эффективным.

Существует несколько вариантов аппаратов для мойки дроба при помощи ультразвука, но принцип действия у них практически одинаков. Трубки с загрузочного лотка подаются в горизонтальном положении на транспортные диски, подводятся для оплавления с одной стороны к газовым горелкам. После обжига трубки погружаются в барабан ванны. Ванна заполнена дистиллированной водой, нагретой до температуры 50°C.

На дне ванны расположены магнитно-стрикционные генераторы ультразвука с частотой 22 кГц и интенсивностью облучения 1,5 Вт/см². Время обработки около 2 мин. Одновременно в этой ванне происходит подача струи воды в отверстия трубок. Скорость воды составляет 0,18 м/с. Вымытые трубки сушатся воздухом при температуре 270°C в течение 5 мин. Все загрязнения удаляются в два отстойника.

Качество мойки при контактно-ультразвуковом способе значительно выше, так как ультразвуковые воздействия (кавитация, давление и ветер) сочетаются с механической вибрацией трубок высокой частоты. Трубки подаются в установку на транспортирующей цепи и подаются к вибрирующей поверхности магнитно-стрикционных излучателей, расположенных в нижней части ванны с водой. Колебания поверхности излучателей непосредственно передаются моющимся трубкам. Процесс идет в течение 7 с при 20 кГц интенсивностью 1,2 Вт/см². А в верхней части ванны трубки обрабатываются струей профильтрованной воды под давлением 5—6 кгс/см². Затем трубки собирают в пучки, подвергают

ют сушке в отдельных воздушных сушилках, затем передают на стеклодувный участок в специальных камерах. Трубки находятся в камерах обернутыми с торцовых сторон плотной бумагой. Путем осмотра внутренней поверхности (при освещении пучка трубок с противоположной стороны) визуально оценивается качество мойки.

Выделка ампул

Ампулы выпускаются вместимостью от 0,3 до 50 мл и с разной формой и размером капилляра в зависимости от назначения, способа наполнения и свойств ампулируемых препаратов.

Общая схема автоматизированного изготовления ампул такова: на роторе стеклоформующего аппарата вращается 16 пар верхних и нижних патронов. Трубки загружаются в накопительные барабаны, предназначенные для каждой пары патронов, проходят шесть основных позиций:

- 1) подача трубок из накопительного барабана внутрь патрона, их длина устанавливается с помощью ограничительного патрона, трубка на всех позициях остается на одной высоте, так как ее сжимает верхний патрон;
- 2) горелки с широким пламенем подходят к вращающейся трубке и нагревают ее до размягчения стекла, нижний патрон поднимается вверх, двигаясь по копиру, и зажимает нижнюю часть трубки;
- 3) продолжая движение по копиру, нижний патрон опускается вниз, и благодаря этому размягченное стекло трубки вытягивается в капилляр;
- 4) горелка с острым пламенем подходит к верхней части капилляра, и происходит отрезка капилляра;
- 5) синхронно проводится запайка доньшка следующей ампулы;
- 6) полученная ампула освобождается зажимами нижнего патрона и попадает на наклонный лоток. Трубка с запаянным доньшком подходит к ограничительному упору первой позиции, и цикл работы автомата повторяется.

Изготовление ампул этим способом имеет существенный недостаток — образование так называемых внутренних напряжений. При тепловой стерилизации в местах внутренних напряжений образуются микротрещины, обнаружить которые обычными методами контроля невозможно. После изготовления должно производиться снятие напряжений с помощью отжига ампул в специальных печах. Еще одним недостатком ампул, изготовлен-

ных данным способом, являются их герметическое запаивание в тот момент, когда внутри ампулы находится нагретый воздух, и образование в них вакуума после охлаждения до комнатной температуры. Это приводит к тому, что во время вскрытия капилляра внутрь ампулы засасывается стеклянная пыль, удалить которую довольно сложно.

Для устранения этого недостатка разработана приставка к аппарату, располагающаяся вблизи от лотка в шестой позиции. Нагретая ампула при падении в лоток подается на приставку к автомату и вскрывается. Вскрытие происходит с помощью алмазного диска в виде круговой надсечки и надламывается под действием двух пружин. Таким способом снижается температура воздуха в ампуле, и вакуум при запаивании образовываться не будет.

Стадия подготовки ампул к наполнению

Этапы этой стадии:

- 1) вскрытие капилляров;
- 2) отжиг ампул;
- 3) мойка наружных и внутренних поверхностей ампул;
- 4) сушка и стерилизация;
- 5) оценка качества;
- 6) определение глубины разрежения.

Вскрытие капилляров

Ампулы должны получаться одинаковой высоты для точности наполнения их раствором вакуумным способом. Для уменьшения загрязнений ампул стеклянной пылью и качественной запайки на месте вскрытия концы капилляров должны иметь ровные и гладкие края. Условия вскрытия должны предотвращать засасывание стеклянной пыли внутрь ампулы.

Герметично запаянные ампулы должны быть вскрыты в нагретом состоянии во время изготовления на автомате или на его приставке. В охлажденном состоянии вскрываются безвакуумные ампулы.

Этап отжига ампул

Для этой операции используют туннельные печи. Ампулы при отжиге помещаются в лотки капиллярами вверх и подаются на стол загрузки.

На цепном конвейере они проходят через туннель, продвигаясь через камеры нагрева, выдержки и охлаждения.

В камере нагрева ампулы быстро нагреваются до температуры размягчения стекла 440—620°C (в зависимости от марки). Далее при той же температуре на 7–10 мин поступают в камеру выдержки. Благодаря этому происходит снятие остаточных напряжений в стекле, сгорают органические загрязнения, стеклянная пыль вплавляется в стенки ампулы.

В первой зоне камеры охлаждения происходит медленное охлаждение фильтрованным воздухом, нагретым до 200°C в течение 30 мин (для равномерного охлаждения наружных и внутренних стенок ампул). Во второй зоне происходит быстрое охлаждение до 60°C за 5 мин. Далее лоток попадает на стол выгрузки.

Проверка качества отжига проводится поляризационно-оптическим методом измерения разности хода лучей на полярископе-поляриметре ПКС-125 или ПКС-250 по ГОСТу 7329-74.

Этап мойки внутренних и наружных поверхностей

После предыдущих этапов внутри ампул возможно наличие механических загрязнений (около 80% составляют частицы стеклянной пыли). Удерживаются эти частицы на поверхности стекла за счет механического удерживания, адгезии, адсорбции, спаек между стеклянными частицами, образовавшимися при нагревании ампул, и поверхностью до стадии размягчения стекла.

При мойке легко освободиться от частиц, удерживающихся за счет сил адсорбции, адгезии, механического сцепления.

При мойке вплавленные частицы не отделяются.

Мойка ампул снаружи проводится душированием горячей профильтрованной водопроводной водой или обессоленной водой при температурой 60°C.

Во время мойки кассета с ампулами под давлением струй воды совершает вращательные движения, благодаря чему происходит равномерная очистка всех участков наружной поверхности.

Мойка ампул изнутри может осуществляться следующими способами:

- 1) вакуумными (это простой вакуумный, турбовакуумный, пароконденсационный, вихревой);
- 2) ультразвуковым;
- 3) виброультразвуковым;
- 4) термическим;
- 5) шприцевым.

Вакуумный способ

Основан на заполнении ампул водой путем создания разности давлений внутри и снаружи ампулы и последующим ее удалением с помощью вакуума. Способ малоэффективен, применяется только в сочетании с другими способами мойки.

Турбовакуумный отличается от предыдущего более качественной мойкой за счет резкого гашения разрежения и поэтапного вакуумирования. Брак и при этом способе высок (10—20%).

При пароконденсационном способе гашение вакуума происходит за счет подачи пара (а не воздуха) под давлением в аппарат. Вода удаляется из ампул мгновенно, так как, кроме вакуума, на это влияет закипание воды, находящейся внутри ампул в условиях вакуума.

Закипание обуславливает интенсивное парообразование и повышение давления внутри ампулы.

Вихревой способ — аналог турбовакуумного, но в отличие от него перепад давлений после очередного гидроудара постепенно возрастает за счет увеличения разрежения в аппарате.

Ультразвуковой способ

При прохождении ультразвука в жидкой среде образуются разрывы, именуемые кавитационными полостями. В момент сжатия полости захлопываются, создавая в пузырьках огромное по величине давление.

Местами образования кавитационных полостей могут быть пузырьки газа и пара в жидкости, твердые частицы и неровности твердых поверхностей.

Импульсные давления кавитации могут привести и к разрушению поверхности, поэтому следует создавать оптимальные параметры процесса. При этом способе возможно удаление прочно удерживающихся частиц с внутренней и наружной поверхностей, происходит разрушение ампул с микротрещинами и другими дефектами под действием ультразвука, оказывается бактерицидное действие.

Усовершенствованием данного способа является *виброультразвуковой метод*. Мойка происходит в турбовакуумном аппарате, снабженном генератором ультразвука, к которому жестко крепится подкассетник, в который помещается кассета с ампулами.

В этом аппарате и выполняются совмещенные операции ультразвукового способа с механической вибрацией. Брак составляет 3—5%.

Термический способ

Вымытые вакуумным способом ампулы заполняют дистиллированной водой, нагретой до 60—80 С, в положении капиллярами вниз помещают в зону нагрева до температуры 300—450 С, и под давлением пара вода удаляется из ампул.

Шприцевой способ

На конвейере устанавливают ампулы капиллярами вниз и в них вводят полые иглы, через которые под давлением подается горячая вода.

Струя воды ударяет в дно ампулы, за счет чего возникают турбулентные потоки, омывающие внутреннюю поверхность. Возможно совместное применение с ультразвуковым методом.

Просмотр ампул, заполненных фильтрованной водой дистиллированной, является визуальной оценкой эффективности мойки.

Этап сушки и стерилизации

Для исключения вторичного загрязнения ампулы после мойки сразу же направляют на сушку или стерилизацию.

Сушка проводится в специальных сушильных шкафах при температуре 120—130°С в течение 15—20 мин. При необходимости стерилизации ампулы помещаются в суховоздушный стерилизатор и в течение часа выдерживаются при температуре 180°С. Важной особенностью является место размещения стерилизатора. Самым благоприятным будет являться положение, при котором загрузка вымытых ампул проводится в моечном отделении, а выгрузка высушенных и простерилизованных — в помещении I класса чистоты (отделении наполнения ампул раствором). Желательно использовать стерилизаторы с ламинарным потоком нагретого стерильного воздуха.

Особенностью их работы является то, что воздух подается с небольшим избыточным давлением в калорифер, нагревается до температуры 180—300°С, проходит через стерилизующие фильтры и распределительное устройство, после чего поступает в стерилизационную камеру, распространяясь по всему сечению камеры в виде ламинарного потока.

Оценка качества

Первым испытанием является определение остаточных напряжений в стекле методом поляризационно-оптического измерения разности хода лучей по ГОСТу 7329-74. В последующем ампулы

анализируют на устойчивость к химическим и термическим воздействиям, а для ампул из светонепроницаемых марок стекла — на светозащитные свойства.

Определение глубины разрежения

По причине того, что ампулы одного и того же номинального объема имеют разные размеры (так как изготовлены из дроба разного диаметра), а атмосферное давление постоянно меняется, на химико-фармацевтических заводах составляют таблицы необходимой степени разрежения, где указывается взаимозависимость атмосферного давления, размеров ампул и требуемого объема наполнения. Точное наполнение ампул с помощью вакуума зависит от перепада давлений между разрежением внутри нее и давлением атмосферного воздуха.

Растворители для стерильных и асептическиготавливаемых лекарственных средств

Растворителями обычно служат вода и неводные растворители природного, полусинтетического и синтетического происхождения.

Требования, предъявляемые к растворителям:

- 1) высокая растворяющая способность;
- 2) химическая совместимость;
- 3) фармакологическая индифферентность;
- 4) устойчивость при хранении;
- 5) доступность и дешевизна.

Вода для инъекционных препаратов

Статья Государственной фармакопеи «Вода для инъекций» содержит практически одинаковые требования как к воде дистиллированной, так и к воде для инъекций. Вода для инъекций должна быть апирогенной.

Микроорганизмы на своей мембране имеют липополисахаридные либо липополисахаридно-протеиновые комплексы, которые при попадании в организм стимулируют лейкоциты к выработке эндогенных пирогенов и вызывают повышение синтеза простагландинов, что вызывает у человека лихорадку. Термические методы стерилизации не освобождают растворы от липополисахаридов, так как они термостойки и разрушаются при темпе-

ратуре 250–300°C. Поэтому к получению и хранению воды для инъекционных препаратов (и для других растворителей) предъявляются особые требования.

Получение воды для инъекционных препаратов

Для получения воды для инъекционных растворов разработаны методы перегонки питьевой или обессоленной воды в различных аквадистилляторах.

Аквадистилляторы состоят из трех частей: испарителя, конденсатора и сборника.

В испарителе при кипении воды происходит пузырьковое и поверхностное парообразование.

При пузырьковом парообразовании в пристенном слое зоны нагревания испарителя при кипении образуются пузырьки пара, отрываясь от поверхности, захватывают воду за собой в виде тончайшей пленки, при этом образуя мельчайшие капельки. Именно эти капли содержат пирогенные вещества и, переходя из испарителя в конденсатор и сборник, придают дистилляту пирогенные свойства. А при поверхностном парообразовании образования капель не происходит. Повышения качества дистиллята можно добиться при помощи пленочных испарителей.

Толщину кипящего слоя нужно по возможности сделать максимально низкой, обеспечить равномерное кипение и оптимальную скорость парообразования. Бурное кипение приведет к перебросу капельной фазы. Выделение капель в паровую фазу можно уменьшить, снизив пенообразование (удалив из воды соли, поверхностно-активные вещества). Такая очистка снизит образование накипи. С помощью кальция гидроксида осаждают магния и кальция гидрокарбонаты, для осаждения магния и кальция хлоридов и сульфатов используют натрия карбонат. Квасцы алюмокалиевые и алюминия сульфат используют для коагуляции коллоидных примесей и связывания аммиака. При обработке калия перманганатом (25 мг на 1 л) разрушаются микроорганизмы и некоторые органические вещества. Ионообменная очистка воды выполняется при помощи катионитов (КУ-1, КУ-2, КУ-23) и анионитов (ЭДЭ-10 П, АВ-171) и является наиболее полной.

Аквадистилляторы представляют собой многоступенчатые аппараты, состоящие из трех горизонтально или вертикально расположенных корпусов. Корпус представляет собой испаритель с трубчатым паровым нагревателем. Греющий пар (технический) подается в его верхнюю часть, а отработанный выводится в ниж-

ней части в парозапорное устройство линии конденсата технического пара. Внутри испарителя заливается нагретая в конденсаторе-холодильнике вода, деминерализованная до постоянного уровня, и нагревается до кипения. Вторичный пар в верхней части каждого корпуса проходит через ситчатую тарелку с постоянным слоем проточной воды апиrogenной. Барботаж способствует эффективному задерживанию капель из пара. Очищенный пар поступает в нагреватель второго корпуса и нагревает воду, находящуюся в нем, до кипения. Вторичный пар второго корпуса барботирует через слой воды апиrogenной в ситчатой тарелке и поступает в нагреватель третьего. Очищенный вторичный пар третьего корпуса поступает в конденсатор-холодильник, являющийся общим для всех корпусов. Вторичный пар первого и второго корпусов из соответствующих нагревателей, проходя подпорные шайбы, подается вместе с образовавшимся дистиллятом в конденсатор-холодильник. Дистиллят собирается в сборнике с воздушным фильтром. Восполнение воды в испарителях всех корпусов происходит нагретой водой из конденсатора-холодильника. Для последовательного нагревания воды до кипения в нагревателях корпусов автоматически с помощью подпорных шайб поддерживаются соответствующее давление и температура пара: в испарителях первого корпуса — 120—140°C, второго — 110—120°C, третьего — 103—110°C.

Качество дистиллята хорошее, если в корпусах достаточная высота парового пространства и предусмотрено эффективное удаление капельной фазы из пара.

Хранение воды для инъекционных растворов

Резервуары, трубопроводы и арматуру изготавливают из специальных марок нержавеющей стали, титана, стекла, стойких к химическим воздействиям материалов.

Система состоит из двух емкостей с паровой рубашкой и стерилизующим воздушным фильтром и насоса, перекачивающего воду из одной емкости в другую с постоянной скоростью 1—3 м/с.

Температуру в пределах 80—95°C поддерживают теплообменниками.

Для того чтобы при промывании системы можно было слить всю воду, соединяющие трубы имеют наклон 2—3°.

Максимальный срок хранения воды для инъекций составляет 24 ч.

Неводные растворители

Для получения растворов из веществ, нерастворимых в воде или труднорастворимых, пролонгирования действия, повышения стабильности, устранения гидролиза применяют неводные растворители. Наиболее часто на практике встречаются:

- 1) масла жирные растительного происхождения (миндальное и персиковое);
- 2) эфиры простые и сложные (этиолиат);
- 3) спирты одноатомные и многоатомные (этанол 2—30%-ный, поливинол, сорбит, маннит);
- 4) амиды (диметиламид, бета-оксиэтиллактамид);
- 5) сульфоксиды и сульфон (диметилсульфоксид, сульфолан).

Кроме общих требований, к неводным растворителям предъявляются дополнительные, такие как:

- 1) прозрачность;
- 2) термостойкость (температура кипения более 100°C, а замерзания не выше +5°C);
- 3) биологическая совместимость (по величине рН и осмотического давления);
- 4) химическая чистота;
- 5) стабильность;
- 6) вязкость и текучесть растворителей не должны нарушать всасывание, затруднять фильтрование и наполнение ампул для готовых растворов.

Приготовление растворов для ампулирования

Схема технологии данного процесса такова:

- 1) растворение;
- 2) изотонирование;
- 3) стабилизация;
- 4) введение консервантов;
- 5) стандартизация;
- 6) фильтрование (простое и стерилизующее).

Растворение

Иногда некоторые стадии не включаются в процесс, это зависит от свойств лекарственных веществ, входящих в состав раствора. Все стадии процесса следует проводить в помещениях II класса

чистоты с соблюдением всех правил асептики при периодическом включении бактерицидных ламп.

Ко всем применяемым веществам предъявляются особые требования, регламентированные Государственной фармакопеей, НТД-ГОСТом, ТУ.

А к некоторым из них предъявлены особые требования, относящиеся к чистоте («Сорт для инъекций»). Такими веществами являются натрия цитрат, натрия гидрокарбонат, натрия гидроцитрат, кальция хлорид, магния сульфат, кофеин-бензоат натрия, эуфиллин, гексаметилентетрамин.

Для глюкозы и желатина основным требованием является апиrogenность, так как они оба являются прекрасной питательной средой для микроорганизмов.

Лекарственное вещество, не соответствующее этому требованию, подвергается очистке.

Изотонирование

Для того чтобы провести изотонирование растворов, нужно рассчитать концентрацию раствора, которая создаст изотоническую концентрацию, соответствующую плазме крови. Это необходимо для того, чтобы избежать патологических явлений, которые возникают при введении в кровяное русло с высоким осмотическим давлением.

При введении гипертонических растворов может возникнуть гемолиз эритроцитов крови.

Расчет изотонической концентрации проводится:

- 1) криоскопическим методом (по закону Рауля);
- 2) на основании газовых законов (по закону Вант-Гоффа);
- 3) при использовании изотонических эквивалентов по натрия хлориду.

Наиболее удобным и часто употребляемым является метод расчета по изотоническим эквивалентам натрия хлорида, принятый Государственной фармакопеей.

То количество натрия хлорида, которое создает в одинаковых условиях осмотическое давление, равное осмотическому давлению 1 г этого препарата, называют изотоническим эквивалентом по натрия хлориду.

Зная данный эквивалент по натрия хлориду, любые растворы можно изотонировать, определяя их изотоническую концентрацию.

Стабилизация растворов

При хранении некоторые лекарственные вещества теряют первоначальную структуру, изменяют свои свойства при тепловой стерилизации, в растворах могут протекать нежелательные химические реакции (гидролиз, изомеризация, фотохимические и окислительно-восстановительные реакции). Стабилизировать растворы можно физическими и химическими способами.

Физические способы:

- 1) подбор ампул из химически стойкого материала (например, замена стекла на полимер);
- 2) раздельное ампулирование вещества и растворителя;
- 3) соблюдение принципа газовой защиты.

Химические способы:

- 1) добавление антиоксидантов;
- 2) добавление стабилизаторов.

Введение консервантов

При отсутствии гарантии сохранения стерильности в раствор следует добавлять консерванты. Благодаря консервантам можно снижать температуру стерилизации или сокращать время ее проведения.

Стандартизация

Все полученные растворы проверяют на соответствие количественного содержания лекарственных веществ, прозрачность, степень мутности, цветность и значение рН тем требованиям, которые предъявляются общими и частными статьями Государственной фармакопеи.

Фильтрация растворов

В зависимости от размеров частиц различают следующие виды фильтрации:

- 1) удаление грубых частиц (размером более 50 мкм);
- 2) удаление тонких частиц (от 5 до 50 мкм);
- 3) микрофильтрация (от 0,02 до 5 мкм);
- 4) ультрафильтрация (выделение молекул или микрочастиц);
- 5) гиперфильтрацию, или обратный осмос (от 0,0001 до 0,001 мкм).

Основным в технологии растворов для инъекций является тонкое фильтрование, оно обычно предшествует микрофильтрации.

При микрофильтрации удаляются все микроорганизмы. Ультрафильтрация позволяет очистить растворы от молекул или микрочастиц, размеры которых приблизительно в 10 раз больше размера растворителя (пирогенных веществ, коллоидных частиц, высокомолекулярных частиц). Перепад давлений для реализации процесса 1—5 кг/см². При гиперфильтрации удаляются молекулы одного порядка с молекулами растворителя с молекулярной массой не более 500.

Фильтры и фильтрующие материалы для инъекционных растворов должны:

- 1) максимально защищать раствор от контакта с воздухом;
- 2) задерживать частицы сверхмелкого размера и все микроорганизмы;
- 3) обладать высокой механической прочностью;
- 4) противодействовать гидравлическим ударам;
- 5) не изменять физико-химический состав и свойства фильтрата;
- 6) выдерживать тепловую стерилизацию;
- 7) не взаимодействовать с лекарственными, вспомогательными веществами и растворителем.

Чаще всего на практике применяются мембранные фильтры. Существуют фильтры, работающие под давлением столба жидкости (фильтр ХНИХФИ), друк-фильтры, нутч-фильтры и керамические свечи (фильтры ГИКИ). Чистота раствора во время фильтрования контролируется с помощью специальных счетчиков частиц проточного или периодического типа. После стерилизации раствора по всем показателям им наполняют ампулы.

Стадия ампулирования

Этапы ампулирования:

- 1) наполнение ампул раствором;
- 2) стерилизация ампулированных растворов;
- 3) бракераж ампулированных растворов;
- 4) маркировка и упаковка.

Наполнение ампул раствором

Нормы наполнения ампул устанавливаются Государственной фармакопеей. Для того чтобы обеспечить нужную дозу при наполнении шприца, фактический объем наполнения ампул должен быть больше номинального. Процесс наполнения ампул должен

проводиться с соблюдением всех правил асептики в помещениях I класса чистоты.

Существует три способа наполнения ампул:

- 1) вакуумный способ;
- 2) пароконденсационный;
- 3) шприцевой.

Вакуумный способ. Аппараты имеют схожую конструкцию и принцип действия с вышеупомянутыми вакуумомоечными. Отличие состоит в том, что в случае наполнения ампул аппараты обеспечивают только продвижение ламинарного потока раствора в ампулы. На производстве чаще других встречается полуавтомат АП-4 М 2.

Пароконденсационный способ чрезвычайно редко встречается на производстве.

Шприцевой способ.

Поршневой дозатор посредством нескольких игл, расположенных на конвейере, заполняет ампулы необходимым объемом раствора, для легкоокисляющихся растворов заполнение происходит по принципу газовой защиты. Для проверки точности объема наполнения берется рекомендуемое Государственной фармакопеей количество ампул от партии и в сосудах до 50 мл объем замеряется калибровочным шприцем, 50 мл и более замеряется калибровочными цилиндрами при температуре 20±2°C. Объем раствора после вытеснения воздуха и наполнения иглы и мерного цилиндра не должен быть меньше номинального.

Этап запайки ампул и проверка ее качества

Ампулы запаивают с помощью газовых горелок тремя способами:

- 1) оплавлением кончиков капилляров;
- 2) оттяжкой кончиков капилляров;
- 3) электрическим нагревом.

Иногда ампулы с растворами укупориваются резиной или пластмассой. Аппарат для запайки ампул запаивает ампулы первым способом типа АП-6 М.

Ампулы из бункера поступают в ячейки транспортной ленты. Если капилляры загрязнены раствором, то их омывают из оросителя водой апиrogenной. Затем, пройдя участок подогрева и сушки капилляра, ампулы поступают в зону действия горелок. За счет

трения при движении на транспортной ленте о неподвижную опору ампулы начинают вращаться вокруг собственной оси, конец капилляра при этом равномерно запаивается. Запаиваемые ампулы поступают в укладчик в кассету.

Существует три основных метода контроля запайки ампул:

- 1) помещение ампул на кассетах в камеру капиллярами вниз. В камере откачивается воздух. Из плохо запаиваемых ампул вытекает раствор;
- 2) помещение ампул в кассетах в емкость с подкрашенной водой и на 20—25 мин создания давление 100 20 кПа. Когда давление снимают, ампулы с попавшим подкрашенным раствором бракуют;
- 3) визуальное наблюдение за свечением газовой среды внутри ампулы под действием высокочастотного электрического поля 20—50 мГц. В зависимости от величины остаточного давления свечение будет разного цвета. Наблюдение проводится при 20°С в диапазоне величины давления от 10 до 100 кПа. Разработана новая автоматическая линия 3060-00-00 ПС.

Перед запаиванием ампулы подвергают поэтапно следующим операциям, производимым на автоматической линии 3060-00-00 ПС: наружной и внутренней мойке, сушке, охлаждению ампул, заполнению раствором, продавливанию его из капилляров, заполнению ампул инертным газом, промывке капилляров. Перед запаиванием капилляры обдуваются паровой смесью, кассета погружается в воду так, чтобы капилляры выступали над водой на 5—7 мм, запайка осуществляется многосекционной горелкой.

Далее запаиваемые ампулы поступают на стерилизацию.

Этап стерилизации ампульных растворов

Условия стерилизации готовой продукции регламентированы соответствующей нормативно-технической документацией.

Тепловая стерилизация

Ампулы и флаконы стерилизуют в заводских условиях насыщенным паром при избыточном давлении. Существует два основных режима:

- 1) 0,11 0,02 мПа, температура 1202°С;
- 2) 0,2 0,02 мПа, температура 1322°С.

Также в ампульном производстве используется метод воздушной стерилизации при температуре 180 или 200°С. Самыми качест-

венными являются стерилизаторы с ламинарным потоком стерильного воздуха, нагретого до требуемой температуры.

Стерилизация фильтрованием

Осуществляется посредством применения мембранных фильтров и других видов с размером пор 0,22 и 0,3 мкм.

Газовая стерилизация

Объекты должны стерилизоваться в упаковке, проницаемой для газов.

Способ применим для термолабильных веществ. Чаще всего стерилизующим агентом является смесь этилена оксида и углерода диоксида в соотношении 9:1.

В герметичной камере с данной смесью время стерилизации 4—6 ч, при температуре 43—45°C, под давлением 19 6133 Н м. Нейтрализовать этилена оксид после стерилизации возможно вакуумированием или продуванием стерильным воздухом.

Радиационная стерилизация

Бактерицидным эффектом обладает излучение 15—25 кГр.

Ограничением к применению данного метода являлось то, что при облучении многие лекарственные и вспомогательные вещества подвергались распаду с образованием продуктов разложения (например, водорода пероксид).

Избежать этого побочного эффекта возможно несколькими способами:

- 1) добавлением в раствор стабилизаторов (акцепторов продуктов радиолиза);
- 2) снижением стерилизующей дозы за счет повторной стерилизации через некоторое время. Вместо 15—25 кГр можно применить дозу 2,5—6 кГр;
- 3) замораживанием раствора при отрицательных эффекте стерилизации (программированной криорадиационной стерилизацией).

Бракераж ампулированных растворов

Из парового стерилизатора ампулы с раствором поступают в раствор метиленового синего комнатной температуры. При охлаждении внутри конденсируется пар, образуется разрежение, и, если в ампулах были трещины, раствор окрашивается. Такие ампулы отбраковываются.

Метод контроля ампулированных растворов на механические включения заключается в их визуальной оценке на черном и белом фоне при освещении матовой лампочкой в 60 Вт. На белом фоне оценивают целостность стекла, отсутствие включений черного цвета, цвет раствора. На черном фоне проверяют отсутствие механических включений (волокон, стеклянной пыли) и прозрачность.

Оптические методы

Они основаны на автоматической регистрации фотоэлементами поглощения или рассеивания света, проходящего сквозь ампулированный раствор.

Существуют также визуально-оптические, мембранно-микроскопические методы контроля чистоты растворов. Ранее они уже упоминались в этой главе. Более современными методами считаются проточные методы: один основан на применении электронно-счетного прибора, а другой — на изменении силы тока при прохождении между электродами механических частиц.

Определение стерильности проводят на специальных тест-микроорганизмах, а также производят контрольные посевы.

Этап маркировки и упаковки

Нанесение надписей на ампулы производится на специальном полуавтомате. В бункер загружают ампулы и барабаном подачи направляют к офсетному цилиндру, на котором нанесены все требующиеся надписи. Надписи вдавлены в углубления в 40—50 мкм. На офсетный цилиндр быстросыхающая краска поступает с формного цилиндра, который вращается в ванне с этой краской.

С помощью ракеля и регулирующего устройства лишняя краска снимается с поверхности цилиндра и остается лишь в углублениях надписи. При контакте надпись наносится на ампулы, которые затем передаются на упаковку.

Аппарат для упаковки ампул вместимостью 5 мл нагревает полимерную пленку, затем сжатым воздухом и пуансонами формирует на ней ячейки, в которые из питателя попадают ампулы. На ампулы сверху попадает фольга или второй слой пленки, который приклеивается под действием прессы. Получившаяся лента нарезается на отдельные упаковки.

Аппарат для упаковки ампул по 1 мл одновременно упаковывает и маркирует.

Нагреватель размягчает полимерную пленку и вакуумом формируется ячейка при одновременной маркировке ампул.

Когда ампулы загружаются в ячейки, производится термосклеивание с верхним покровным материалом.

На упаковку горячим оттиском наносится серия и срок годности препарата.

Имеются автоматы для упаковки ампул в картонные коробки по 10 шт.

Далее ампулированные препараты для инъекций поступают на фармацевтические складские базы или в аптечную сеть.

Глава 8

ЯТРОГЕНИЯ

Лекарство — это сложная физико-химическая система, представляющая собой совокупность лекарственных веществ и фармацевтических факторов (таких как технология приготовления, лекарственная форма, вспомогательные вещества и т. д.), призванная обеспечить при приеме максимальный терапевтический эффект при минимуме дозировки и побочного действия. Таким образом, основное предназначение лекарства — облегчить состояние больного, а не наоборот — оказать нежелательное побочное или токсическое действие. Нежелательное действие лекарственного препарата на организм можно определить как фармацевтическую ятрогению.

Причины нежелательных последствий при приеме лекарств можно разделить на пять основных групп.

1. Нарушение технологических процессов при приготовлении лекарств.
2. Необоснованное назначение того или иного лекарственного вещества.
3. Неверная дозировка, лекарственная несовместимость.
4. Сокращение и удлинение сроков приема лекарственных препаратов, наличие противопоказаний.
5. Аллергическая настроенность организма.

Многие наверняка помнят облетевшую в свое время весь мир трагическую историю с таблетками нового препарата — талидомида (контергана), выпущенного в Западной Германии. Талидомид — прекрасное успокаивающее и легкое снотворное средство, однако этот препарат разрушает ткань плода в утробе матери, поэтому его нельзя принимать беременным женщинам, но о таком страшном побочном действии препарата узнали только после рождения детей без рук и ног, с ладонями, приросшими к туловищу, и т. д. Случай с талидомидом не является исключительным. В середине 1970-х гг. в США разыгрался скандал вокруг лекар-

ственного препарата «Мер-29». «Мер-29» считался новейшим препаратом, снижающим уровень холестерина в крови и предотвращающим развитие атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Такие заболевания — бич современного мира, и вполне естественно, что это лекарство (достаточно дорогое) принимали многие американцы. И только потом обнаружилось, что «Мер-29» не только не оправдал надежду как лечебное средство, но и нанес непоправимый вред здоровью множества людей. Было отмечено большое число случаев, когда длительный прием препарата приводил к тяжелым заболеваниям кожи, облысению, слепоте. Правительство США привлекло компанию-изготовителя к уголовной ответственности. Каждый вновь создаваемый препарат, прежде чем поступить в аптеки или больницы и быть использованным для лечения того или иного заболевания, проходит длительный и сложный путь испытаний и контроля. Сначала препарат испытывается на животных — морских свинках, собаках и, наконец, на приматах (обезьянах). Всесторонне и длительно проверяется степень его безвредности, действие на различные органы, ткани, все системы организма. Допустим, что новый лекарственный препарат хорошо переносится животными и не вызывает каких-либо вредных последствий в организме. Но этого еще мало. Главное, будет ли этот препарат эффективным и в какой степени. Ведь многие лекарства проявляют свое действие лишь тогда, когда организм болен. Например, бесполезно пытаться снизить температуру тела при помощи жаропонижающих средств у здорового человека — они влияют лишь на человека с повышенной температурой. То же самое можно сказать и о сердечных средствах (таких как дигиталис, строфантин), нормализующих работу лишь больного сердца. Поэтому на второй стадии испытания нового препарата у животных моделируют заболевания, которыми страдают люди. Достигается это разными способами — заражением инфекционным материалом, односторонней диетой (авитаминозы, болезни обмена), удалением эндокринных желез (тиреоидиты, сахарный диабет) и т. д. Если новое лекарство является достаточно эффективным и не обладает токсическим действием, то с разрешения Фармакологического комитета России оно рекомендуется для клинического испытания в специальных лечебных учреждениях. Испытание лекарственных препаратов проводят тщательно и объективно. В ряде случаев стремятся исключить даже психологический фактор, элементы самовнушения, сверхверы в лекарство. С этой целью проводят опыты с лекарством-пустышкой

плацебо. Его дают больному, создавая видимость медикаментозного лечения. Часто плацебо — это крахмал, который является безвредным индифферентным веществом. Испытания с плацебо проводятся так, чтобы не только сам больной, но и лечащий врач не знали, что дают — лекарство или пустышку. Само собой разумеется, что испытания проводятся без ущерба лечению. Во многих случаях итоги испытаний с плацебо оказались довольно неожиданными. Плацебо дало положительный терапевтический эффект при головной боли — в 59% случаев, болях в желудке и кишечнике — в 58%, кашле — в 37%, неврозах — в 34%, стенокардии — в 18%. Лишь после долгих наблюдений и всестороннего анализа свойств лекарственного препарата перед аналогичными по действию уже известными и испытанными препаратами Фармакологический комитет России рекомендует его к производству и применению в лечебной практике. На этом этапе решающее значение имеет биофармация — наука, предметом исследования которой является обширная область взаимоотношений между физико-химическими свойствами лекарственных веществ в лекарственных формах, самих лекарственных форм, технологией их приготовления и терапевтическим действием, которое они оказывают. Основной задачей биофармации является максимальное повышение эффективности лекарственного вещества и снижение до минимума возможного нежелательного действия на организм. Согласно современным представлениям процесса получения лекарств способы их очистки, сушки, измельчения, методы введения в организм и иное могут существенным образом повлиять на лечебное действие.

Поэтому выбор указанных факторов, называемых фармацевтическими, должен быть научно обоснован.

Поэтому биофармацию можно определить как науку, занимающуюся изучением влияния фармацевтических факторов на эффективность лекарств и снижения их нежелательного действия. Подробно о фармацевтических факторах было уже сказано.

Напоминаем, что они подразделяются на пять основных групп.

1. Простая химическая модификация лекарственных веществ, т. е. при сохранении неизменной основной химической структуры препарата введение в его молекулу дополнительного катиона может изменить терапевтическое действие препарата.

2. Физическое состояние лекарственного вещества (степень измельчения и полиморфизм лекарственных веществ, а именно,

скорость и полнота всасывания лекарства в большой степени зависят от размера частиц).

3. Природа и количество вспомогательных веществ (они должны обладать фармакологической индифферентностью и формообразующей способностью).

4. Путь введения лекарственного препарата в организм (вид лекарственной формы). Процессы всасывания и выведения препаратов в наибольшей степени зависят от пути введения лекарства в организм (например, внутривенное введение лекарства или *per os* (*per os* — таблетки, микстуры и т. д.)). Понятно, что действие препарата наступает быстрее при непосредственном введении в кровь.

5. Технологические операции, используемые при получении лекарств. В настоящее время доказано, что способ получения лекарственных форм во многом определяет стабильность препарата, скорость его освобождения из лекарственной формы, интенсивность всасывания и в конечном итоге терапевтическую эффективность и отсутствие побочных эффектов.

Для объективной оценки степени влияния каждого фармацевтического фактора используется ряд современных научных методов. Особого внимания заслуживает тест физической (биологической) доступности лекарственных препаратов. Мерой физиологической (биологической) доступности служит отношение количества всасывающегося лекарственного вещества, назначенного в исследуемой лекарственной форме, к количеству того же лекарственного вещества, назначенного в той же дозе, но в виде стандартной лекарственной формы (обычно это внутривенная инъекция), выраженное в процентах:

$$\Phi Д = A / B \times 100\%,$$

где $\Phi Д$ — физиологическая доступность;

A — количество лекарственного вещества, всосавшегося после назначения исследуемой лекарственной формы;

B — количество лекарственного вещества, всосавшегося после назначения стандартной лекарственной формы.

Обычно физиологическую доступность определяют тремя способами:

- 1) по экскреции препарата с мочой;
- 2) по определению концентрации препарата в крови после однократного назначения;

3) по определению концентрации препарата в крови после многократного его назначения.

Наиболее часто пользуются первым способом, в этом случае физиологическую доступность определяют как отношение (в процентах) количества лекарственного вещества, выделенного с мочой за определенный промежуток времени после назначения препарата в исследуемой лекарственной форме, к количеству того же медикамента, назначенного в той же дозе, но уже в виде стандартной лекарственной формы (как правило, ампульной). При определении физиологической доступности любым из трех способов необходимо выполнение ряда условий, важнейшими из которых являются время отбора проб биологических жидкостей для анализа и частота отбора проб.

Физиологическая доступность определяется в опыте на добровольцах-мужчинах в возрасте от 20 до 40 лет, у которых в анамнезе отсутствуют какие-либо заболевания печени, почек, желудочно-кишечного тракта. За неделю до начала эксперимента добровольцы прекращают прием каких-либо лекарственных препаратов (например, от головной боли). Добровольцы не должны принимать пищу за 4—12 ч до проведения опыта и в течение 2 ч после назначения препарата. В процессе эксперимента добровольцы подвергаются тщательному и всестороннему медицинскому контролю. Таким образом, тест физиологической доступности используется для приготовления новых лекарственных форм препарата (например, капсул или таблеток вместо ампульного раствора). Такие эксперименты конечно же имеют этическую сторону, поэтому их проведение становится достаточно сложным. Поэтому в настоящее время широко используются специальные приборы для определения скорости растворения препаратов, что является очень важным при приготовлении новых лекарственных форм. В основе работы этих приборов лежит дезинтеграция (разрушение) твердой лекарственной формы и диффузия включенного в него лекарственного вещества в растворяющую среду, которая может освобождаться от растворенного в ней препарата или содержать его в течение всего исследования. Определение скорости растворения было впервые введено в Государственной фармакопее США XVIII в середине XX в. Практически скорость растворения определяется следующим образом: в сосуд наливают растворяющую среду в количестве 750—900 мл, в качестве которой в зависимости от препарата, используют дистиллированную воду, раствор соляной кислоты

различной концентрации (имитирует желудочный сок), буферные растворы и т. д. Через отверстия в крышке сосуда вводят термометр, трубку для взятия проб и цилиндрическую корзинку из нержавеющей стали, насаженную на ось мотора. Исследуемая лекарственная форма помещается в цилиндрическую корзинку. Длина корзинки — 3,6 см, диаметр — 2,5 см, размер отверстий в корзинке — 0,35 мм. Скорость вращения корзинки устанавливается в зависимости от свойств препарата — 25—200 об/мин. В процессе исследования поддерживается постоянная температура растворяющей среды, близкая к температуре человеческого тела — $37,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Через установленные интервалы времени с помощью введенной в сосуд трубки отбирают для анализа пробы по 2—3 мл на определение содержания лекарственного вещества. Взятый объем растворяющей среды тотчас же восполняют. Исследуемая лекарственная форма соответствует установленным требованиям, если за известные промежутки времени из нее переходит в раствор установленное количество препарата. Государственная фармакопея называет следующие значения, например: для таблеток метилпреднизолона — 15% за 20 мин; мепробамата — 60% за 30 мин; метандростенона — 50% за 45 мин; для капсул индометацина — 80% за 15 мин и т. д. Понятно, что скорость растворения того или иного препарата непосредственно зависит от того, какой терапевтический эффект оказывает препарат. Понятно и другое — терапевтический эффект препарата и возможные побочные действия зависят от вида лекарственной формы.

Кроме того, в настоящее время имеется много данных, указывающих на значительную зависимость терапевтической эффективности лекарства, а также характера и тяжести возможных побочных эффектов от пути введения препарата (способа назначения). Выбор способа назначения лекарственных веществ в соответствующих формах является очень ответственной задачей не только врача, но и фармацевта.

В зависимости от путей введения и способа назначения различают следующие *лекарственные формы*:

- 1) пероральные (через рот) (это растворы, суспензии, эмульсии, настои, отвары, порошки, таблетки, драже, пилюли, гранулы);
- 2) инъекционные (это растворы для внутривенного, внутримышечного, подкожного, интрапериетального, субплеврального, субарахноидального введения);
- 3) ингаляционные (это аэрозоли, пары, которые вводятся через дыхательные пути);

- 4) сублингвальные (это порошки, таблетки, растворы, драже, которые помещаются под язык до полного растворения, например, валидол, нитроглицерин);
- 5) перкутанные (это мази, растворы, линименты). Они наносятся на неповрежденную кожу и постепенно всасываются в кровь и лимфу. Перкутанный способ введения используется крайне редко, так как кожа практически непроницаема для большинства лекарственных веществ.

Кроме того, имеется большая группа лекарств, содержащих весьма ядовитые соединения, обладающие способностью растворяться и накапливаться в коже, тем самым вызывая тяжелые отравления и токсические реакции. В настоящее время открыты вещества, препятствующие этому и ускоряющие процессы всасывания через неповрежденную кожу, — солюбилизаторы (например, диметилсульфоксид). Когда лекарство невозможно ввести никаким другим путем, кроме перкутанного, этот способ просто необходим, и забывать о нем не следует;

- 6) ректальные (это суппозитории, мази, вводимые через прямую кишку). Ректальный способ введения препаратов характеризуется быстротой всасывания. К недостаткам этого способа можно отнести кажущуюся неэстетичность и возможное раздражение слизистой оболочки прямой кишки компонентами лекарства.

Пероральный способ введения лекарств в настоящее время наиболее распространен и является основным. Преимуществами этого способа являются удобства и достаточная точность дозирования, однако при всей простоте он лишен существенных недостатков, таких как трудность, а подчас невозможность применения этого способа (например, в педиатрии, особенно у детей младшего возраста, или в бессознательном состоянии больного), влияние вкуса, запаха, цвета лекарств, раздражающее действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, влияние пищеварительных ферментов и составных частей пищи на само лекарство, нарушение и снижение вследствие этого терапевтического эффекта. Особенно серьезные трудности встречает пероральный способ назначения в случае поражения печени и других органов пищеварения (нарушаются процессы всасывания и выведения лекарства, оно может накапливаться в желудочно-кишечном тракте и оказывать токсическое действие на организм).

Инъекционный путь введения лекарств получил широчайшее распространение в медицинской практике. Он характеризуется не

только значительными достоинствами (это быстрота наступления терапевтического эффекта), но и существенными недостатками, а именно наличием травматического болевого момента, возможностью внесения инфекции, возможностью заразиться СПИДом и гепатитом, возможностью воздушной эмболии, повреждения сосудистого русла, нервно-мышечного аппарата, также возможна передозировка препарата.

Ингаляционный способ введения лекарства также не лишен ряда недостатков, основным из которых является опасность прямого воздействия препарата на слизистые оболочки дыхательных путей и их возможного воспаления.

Лекарства приносят пользу только тогда, когда они приготовлены правильно, с соблюдением всех технологических правил, принимаются правильно (относительно способа применения) и в правильной дозировке только по назначению врача. Самовольное, бесконтрольное, неумелое использование лекарственных средств приводит к очень тяжелым последствиям и наносит непоправимый вред организму. Понятия «лекарство» и «яд» весьма относительны, ведь для здорового организма даже самое безобидное лекарство является ядом. Недаром в старину они обозначались одними и теми же словами — «снадобье», «зелье». Все зависит от способа и дозы вводимого лекарственного вещества однократно или за сутки в организм человека. Фармацевт при получении рецептурного бланка от врача при превышении однократных или суточных доз (особенно сильнодействующих или ядовитых веществ) обязан уточнить дозу у врача, руководствуясь положениями Государственной фармакопеи. Все медикаменты сильного действия и ядовитые соединения подлежат точнейшей дозировке на автоматических дозаторах и должны повторно проверяться рецептаром-контролером. Прописывая ядовитые или сильнодействующие вещества в дозе, превышающей высший однократный прием, регламентируемый нормативными документами, врач обязан указать, кроме цифр, дозу прописью и поставить восклицательный знак, но даже в этом случае фармацевт должен уточнить дозу у врача! Все медикаменты сильного действия выделены в отдельную группу Б — список Б, а высокотоксичные и наркотические вещества в группу А — список А. Препараты списка А и Б хранятся в аптеках в отдельных шкафах и промаркированы особым способом — красным цветом или надписью белым по черному «Яд». Для предотвращения неправильного употребления лекарств (способа введения) узаконен различный цвет

этикеток или сигнатур: лекарства для наружного употребления отпускаются в аптеке с сигнатурой желтого цвета, для внутреннего — белого, для инъекций — голубого и т. д. История возникновения этого правила весьма любопытна и трагична одновременно. В середине XIX в. 12-летнему сыну генерала Пашкова гувернер вместо слабительной микстуры дал настойку шпанских мушек, предназначенную для уничтожения клопов и тараканов. Ребенок умер через несколько часов. Причиной ошибки был одинаковый цвет как жидкостей, так и сигнатур. Для предупреждения опасных последствий и возможных ошибок в дозах необходимо при выписке рецептов руководствоваться таблицами высших разовых доз, приведенных в Государственной фармакопее России. В этом же документе, имеющем законодательную силу, приведены списки сильнодействующих, ядовитых и наркотических веществ (списки А и Б). В список А включено примерно 10% лекарств. В нем значатся сильнейшие яды (атропин, мышьяковистая кислота, стрихнин, сулема), а также сильнодействующие наркотики (морфин, опий и др.). В список Б включены все антибиотики, снотворные препараты (например, веронал), термопсис, строфантин, кодеин и т. д. Список Б включает 15% всех лекарственных средств. Ежегодно списки А и Б подлежат пересмотру и уточнению. Фармацевты и врачи различают терапевтические (лечебные), токсические, ядовитые дозы препаратов. Прием препаратов в этих дозах наносит порой непоправимый вред организму, вызывает отравление. Летальные (смертельные) дозы вызывают гибель пациента. Разница между терапевтической и токсической дозой у многих препаратов весьма невелика. Поэтому нужно очень внимательно относиться к дозам препаратов при их приготовлении, сверяться с таблицами Фармакопии при приеме рецепта и отпуске препарата больному, проверять правильность сигнатуры. Часто одно и то же вещество в малых дозах является лекарством, а в больших — опасным ядом. Например, один из сильнейших ядовитых — стрихнин — в дозе 0,001—0,002 г укрепляет нервную систему, стимулирует обмен веществ. В более высоких дозах он вызывает отравление и смерть. Вот еще один пример. Иприт — вещество кожно-нарывного действия, находящийся на вооружении ряда стран мира как химическое оружие. Однако тот же иприт, разбавленный в 20 000 раз вазелином, является лечебной мазью, применяемой для лечения чешуйчатого лишая и псориаза. Кроме того, даже обыкновенная поваренная соль, будучи принята внутрь в большом количестве, способна вызвать опасное отравление

и даже смерть. Важно знать и понимать, что, кроме всего прочего, существуют возрастные особенности действия лекарственных препаратов. Ведь организм ребенка или старика имеет качественные отличия в деятельности нервной и эндокринной систем, характере обмена веществ. Любое лекарственное вещество при попадании в организм оказывает местное, рефлекторное и общее резорбтивное действие. Степень влияния лекарства определяется процессами абсорбции (всасывания), распределения и элиминации (выведения) из организма. Вернемся к особенностям этих процессов. Местное действие лекарственных веществ на организм ребенка зависит от особенностей структуры тканей и проявляется, как правило, при равных со взрослыми людьми условиями более ярко. Частота и тяжесть повреждения во многом определяется неосознанным использованием лекарств детьми. Обычно действие многих веществ с раздражающим эффектом сопровождается значительным повреждением кожных и слизистых покровов ребенка.

Рефлекторное действие определяется нежностью кожи и слизистых у ребенка, что приводит к более быстрому и более выраженному формированию ответных реакций (например, рвоты при раздражении слизистой желудка, возникновение рвоты и остановка дыхания как проявление побочного действия лекарств при лечении заболеваний носа и зева (при назначении капель в нос). При значительном раздражении слизистой желудочно-кишечного тракта может наступить шок.

Резорбтивное действие — это явление, возникающее после всасывания вещества. Резорбтивное действие — это в конечном итоге терапевтическое действие того или иного лекарственного препарата, направленное на устранение симптомов заболевания. У детей наблюдаются ускоренные и отличные от взрослого человека ответные реакции. Например, у детей, склонных к аллергическим реакциям, наблюдается снижение эффективности действия противогистаминных препаратов. В случае же повторного введения тех же доз препарата возникает опасность отравления, которое очень тяжело протекает у детей, особенно с заболеванием почек. Первые признаки отравления противогистаминными средствами развиваются уже через 20 мин и проявляются возбуждением (болтливостью, повышением рефлексов, судорогами, иногда галлюцинациями) или, наоборот, угнетением центральной нервной системы (вялостью, сонливостью, нарушением сознания, бредом). При первых же признаках отравления необходимо на-

чать детоксикацию (с промыванием желудка, клизмой, глюкозо-солевыми растворами внутривенно, в тяжелых случаях — с заменным переливанием крови).

Еще один пример. Дети и подростки, страдающие ревматизмом, получают длительное лечение ацетилсалициловой кислотой (аспирином). Под влиянием аспирина (его длительного применения) происходит повышение активности трансаминаз печени, поэтому возникает гепатотоксическое действие аспирина, кроме того, высокая концентрация аспирина в клубочках почек блокирует процессы окислительного фосфорилирования, оказывая нефротоксическое действие. Описаны случаи нефротических реакций, возникающих в процессе лечения аспирином ревматоидного полиартрита и системной красной волчанки. Симптомы нефрита возникают в 30% случаев. Отмена аспирина приводит к быстрой регрессии этих симптомов. При длительном приеме аспирина происходит разрушение слизистой желудка с образованием язв (язвенная аспириновая болезнь, так как аспирин — это кислота), поэтому в процессе лечения аспирином необходимо назначать обволакивающие средства (например, альмагель). Аспирин, назначенный в высоких дозах, длительно задерживает воду и соли в организме, а значит, велика опасность развития отека легких, особенно у маленьких детей. Кроме того, аспирин и другие салицилаты хорошо проникают через гематоплацентарный барьер. Было установлено, что женщины, принимающие салицилаты в ранние сроки беременности, чаще рожали детей с аномальным развитием сердца (вплоть до тяжелых, несовместимых с жизнью пороков). Такого коварства можно ждать от любого, даже самого безобидного на первый взгляд лекарства, поэтому назначение каждого препарата должно быть обдуманным и строго обоснованным.

Распределение лекарственного вещества в организме ребенка зависит от несовершенства гистогематических и энцефалогематических барьеров, поэтому дети так остро реагируют на введение любого лекарства. Токсины и яды быстро проникают в ткани и мозг. Другой причиной, объясняющей быстрое проявление токсических реакций, является пониженное содержание белка в плазме крови у ребенка. Вследствие этого вещество, не связанное белком, быстрее и более полно проявляет свое действие, а учитывая кумулятивный эффект (накопительный) — токсическое. Следует учитывать, что на терапевтический эффект лекарства, а также на его побочное действие существенно влияет степень питания ре-

бенка, да и всех остальных пациентов. При гипертрофиях (снижении веса) и ожирении не происходит распределения лекарства по организму, они задерживаются в центральной нервной системе, почках, печени, жировых тканях, что способствует возникновению токсической реакции. На судьбу лекарственного вещества в организме существенно влияют ферментативные и гормональные процессы, при нарушении ферментативно-гормонального обмена (сахарном диабете, тиреозе, язвенной болезни и т. п.) велика возможность лекарственной ятрогении.

Элиминация (выделение) лекарственных веществ происходит железистым аппаратом слизистой оболочки дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, кожными покровами, печенью и в основном почками. При токсическом поражении органов выделения происходит задержка токсинов в организме, что еще более усугубляет положение больного. При первых же признаках токсического действия любого лекарства необходимо срочно отменить препарат и начать проведение дезинтоксикации. Однако, как правило, токсические, побочные действия препарата возникают при передозировке. Как было уже сказано, высшие разовые дозы и суточные дозы препаратов для взрослых строго регламентированы и установлены Государственной фармакопеей России.

Для определения дозы лекарственных препаратов для детей разработаны ряд способов:

- 1) эмпирический метод, основанный на многочисленных наблюдениях педиатров (клинических наблюдениях);
- 2) методы дозировки препаратов, основанные на перерасчете дозы взрослого:
 - а) на 1 кг веса (приемлем только для детей до 3 лет);
 - б) на год жизни (например, Na^+ салицилат 0,5 г на 1 год жизни — суточная доза, но получается, что в 10 лет ребенок должен получать 5,0 г препарата в сутки, тогда как высшая суточная доза для взрослого — 4,0 г. Этот метод приемлем только для детей до 3 лет, но он несовершенен, так как возникает опасность передозировки);
 - в) формула Юнга:

$$D = (T \times C) + 12, \quad .$$

где D — доза ребенка,
 T — доза взрослого,
 C — возраст ребенка.

Например, апилак. Доза для взрослого человека составляет 0,01 г, тогда:

$D = 0,01 \times 1 / 1 + 12 = 0,01 / 13 \approx 0,0007$ г для ребенка 1 года;

г) формула Буша: $D = M \times 5C / 100$, тогда доза апилака для ребенка 1 года равна $D = 0,01 \times 5 \times 1 / 100 = 0,0005$ г.

Принято, что оптимальной является средняя величина при подсчетах формулами Юнга и Буша: $(0,0007 + 0,0005) : 2 = 0,0006$ г.

Существуют *расчеты детских доз на единицу поверхности тела в зависимости от возраста в соответствии с дозой взрослого*:

1 месяца — 1/8—1/10;

6 месяцев — 1/5;

1 года — 1/4;

3 лет — 1/3;

7,5 лет — 1/2;

12 лет — 2/3.

Однако все эти способы определения дозы лекарственных препаратов для детей несовершенны, так как не учитывают индивидуальные особенности детского организма и переносимость того или иного препарата.

Государственная фармакопея России рекомендует следующий *расчет детских доз по сравнению с дозой взрослого*:

до 1 года — 1/24—1/12;

1 года — 1/12;

2 лет — 1/8;

3—4 лет — 1/6;

5—6 лет — 1/4;

7 лет — 1/3;

18 лет — 3/4—1.

Кроме того, в Государственной фармакопее четко регламентированы и установлены высшие разовые и суточные дозы ядовитых, наркотических и сильнодействующих лекарственных препаратов в специальной таблице соответственно возрасту. Никаких подсчетов фармацевтам и врачам делать не рекомендуется. Например, разовая доза барбитала для ребенка 6 месяцев составляет 0,03 г, суточная — 0,06, превышать эту дозировку запрещено, уменьшить дозу можно с учетом индивидуальных особенностей ребенка (гипотрофии, родовой травмы и т. д.) без ущерба курсу лечения.

И еще об одной проблеме, связанной с детьми и отравлениями лекарствами, необходимо упомянуть. Ряд лекарственных препаратов (таблетки) покрыт защитной оболочкой для улучшения вку-

са и запаха лекарства. Дети, оставшиеся без присмотра, принимая таблетки элениума, седуксена за конфеты, съедают их упаковками. Такие случаи нередки, и только срочная медицинская помощь может спасти жизнь ребенка. При обнаружении пустых упаковок лекарств обращайтесь внимание на самочувствие своих близких. Если ребенок (или человек преклонного возраста) заторможен или спит в необычное время, это сигнал тревоги, медлить нельзя ни секунды. От передозировки, неправильного, неумелого, бесконтрольного использования лекарственных средств в отделениях реанимации ежегодно погибают тысячи людей.

Рассматривая основные проблемы лекарственной ятрогении необходимо отметить еще один важный фактор — способность человеческого организма к парадоксальным реакциям на введение того или иного лекарственного препарата. Например, китайский лимонник является хорошим стимулятором нервной системы, настойка лимонника быстро снимает утомление, повышает выносливость. Однако примерно у 5% людей лимонник, наоборот, вызывает вялость, сонливость, апатию (подтверждено многолетними клиническими наблюдениями). Это связано с индивидуальными особенностями каждого человеческого организма, заложенными в генотипе.

Кроме того, нельзя принимать лекарство, не учитывая всех его противопоказаний. Всем известно целебное действие пчелиного яда. Его успешно применяют для лечения артритов, радикулитов, различных невралгий и других заболеваний.

Однако пчелиный яд противопоказан при наличии таких сопутствующих заболеваний, как пиелонефрит, туберкулез, холецистит. Еще одним важнейшим фактором, влияющим на развитие нежелательных побочных эффектов в организме от приема лекарств, является лекарственная несовместимость, иными словами недопустимость одновременного назначения ряда препаратов. На этот счет в Государственной фармакопее содержатся необходимые рекомендации и инструкции. О них должен помнить каждый фармацевт.

При смешивании некоторых лекарственных веществ в результате сложных физико-химических реакций образуется новое вещество, обладающее нежелательным действием. Например, при одновременном назначении барбитала и папаверина образуется ядовитое вещество, вызывающее поражение нервной системы, судороги, бред. О лекарственной несовместимости подробно рассказывалось в главе «Смешивание жидкостей».

Врач, назначая больному несколько препаратов, должен учитывать лекарственную несовместимость.

Если же в аптеку попадает рецепт с явно нерациональной прописью или без учета лекарственной несовместимости, фармацевт обязан известить об этом врача и не отпускать больному лекарства.

Действие лекарства во многом зависит, как было уже сказано, от способа введения препарата и от того, когда и как он был принят, т. е. от соблюдения точности сигнатуры.

Так, бальзам Шостаковского, назначаемый при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, принимать необходимо через 5—6 ч после еды, слабительные средства — натощак, антибиотики (рифампицин, биомицин) — за 30 мин до еды, ацидин-пепсин, линекс — во время еды и т. д.

Нарушение этих рекомендаций может привести к нежелательным эффектам, обострению заболеваний.

Некоторые больные не понимают этого, поэтому фармацевт при отпуске лекарства должен напомнить правила приема препарата.

При наполнении желудка всасывание лекарственных веществ заметно задерживается, так как замедляется их поступление в кишечник.

Кроме того, после еды в желудке выделяется много пищеварительных ферментов и желудочного сока, который может разрушать лекарства или усиливать их раздражающее действие на слизистую оболочку.

Примерно у 5—7% людей отмечается так называемая идиосинкразия, т. е. непереносимость того или иного лекарственного вещества или повышенная чувствительность к ним.

У таких людей эти лекарства даже в небольших дозах вызывают зуд, появление сыпи, дерматит, отеки, приступы удушья. Эти явления называют лекарственной болезнью. При назначении лечения необходимо подробно собрать у больного анамнез, особое внимание уделить вопросу о переносимости лекарств и проявлению аллергических реакций.

При назначении препарата врачу необходимо знать его точную дозировку, показания и противопоказания для того, чтобы лечение оказалось эффективным и возможные побочные эффекты были минимальными.

Сведения по некоторым препаратам представлены в таблице 30.

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Антациды				
Дайджин (Digine)	Жевательные таблетки: 8 штук в упаковке. Гель для приема внутрь: 170 мл во флаконе	Изжога, боли в эпигастральной области, связанные с погрешностью в диете, злоупотреблением алкоголем, приемом лекарств; острый и хронический гастрит с нормальной или повышенной кислотностью; грыжа пищеводного отдела диафрагмы; язвенная болезнь в период обострения	Нарушения функции печени; повышенная чувствительность к компонентам препарата	Взрослым: по 2—4 таблетки (10 мл) геля после каждого приема пищи и перед сном. Детям дозу устанавливают индивидуально
Антибактериальные препараты				
Дардум (Dardum). Полусинтетический цефалоспори́н III поколения	Порошок для инъекций: флаконы по 1 штуке в упаковке	Инфекции верхних и нижних отделов дыхательных путей, мочевыводящих путей, половой системы; перитониты; инфекции кожи и мягких тканей, костей и суставов; менингит, септицемия, эндометриты, гонорея	Повышенная чувствительность к препарату и другим представителям цефалоспоринового ряда	Взрослые: средняя суточная доза — 2 г в 2 приема. При тяжелых инфекциях — 4 г в сутки. Новорожденным и детям младшего возраста назначают по 50—200 мг/кг массы тела в сутки

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Имекс (Imex). Антибиотик широкого спектра действия	Мазь: тубы по 20 г	Все формы угрей	Дети до 7 лет, повышенная чувствительность к препарату	Наносить на пораженные участки кожи 1—3 раза в день
Клафоран (Claforan). Полусинтетический антибиотик группы цефалоспоринов III поколения для парентерального введения	Стерильное сухое вещество для инъекций: флаконы	Профилактика инфекционных осложнений после проведенных хирургических операций на органах желудочно-кишечного тракта, урологических и акушерско-гинекологических операций, тяжелые формы инфекционно-воспалительных заболеваний (инфекции дыхательных путей, мочеполовых путей, бактериемия, септицемия, интраабдоминальные инфекции, менингит, инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов	Повышенная чувствительность к цефалоспорином	Взрослые: при гонорее вводят внутримышечно в дозе 0,5—1 г однократно. При тяжелых инфекциях доза препарата составляет 2 г, вводят внутривенно каждые 6—8 ч. Дети до 1 недели жизни — суточная доза составляет 50—100 мкг/кг. Недоношенные дети и дети от 1 недели до 4 недель жизни — суточная доза составляет 75—150 мкг/кг, вводится внутривенно. Дети с массой до 50 кг: суточная доза — 50—100 мкг/кг и разделяется на 3—4 внутримышечных или внутривенных введения. Дети с массой тела более 50 кг: препарат назначают в той же дозе, что и взрослым

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Меронем (Merone)	Лиофилизированный порошок для приготовления раствора для внутривенного введения: флаконы по 10 штук в упаковке	Инфекции мочеполовой системы, дыхательных путей, кожи и мягких тканей, септицемия, менингит	Дети до 3 месяцев, повышенная чувствительность к препарату	Вводят внутривенно. Взрослым по 500—1000 мг. Детям от 3 месяцев до 12 лет назначают по 10—20 мг/кг массы тела
Метрогил (Metrogyl). Антибактериальное, противопротоzoйное, трихомонацидное	Раствор для инфузий: флаконы по 100 мл. Ампулы: 5 ампул в упаковке по 20 мл. Таблетки, покрытые оболочкой: 1000 штук в контейнере	Раствор для инфузий применяют для лечения и профилактики анаэробных инфекций при хирургических вмешательствах, смешанных аэробно-анаэробных инфекций, гинекологических инфекциях, перитонита, амебиаза, сепсиса, остеомиелита, инфекций кожи и мягких тканей, костей и суставов. Таблетки применяют с целью лечения трихомонадного уретрита, вагинита, гинекологических инфекций, лямблиоза, амебиаза	Органические поражения ЦНС, заболевания крови, повышенная чувствительность к препарату	Взрослым и детям старше 12 лет назначают по 500—1000 мг в день операции. Таблетки: при трихомонадазе назначают по 200 мг 3 раза в сутки в течение недели; при амебиазе — по 400 мг 3 раза в сутки. Детям до 12 лет назначают по 7,5 мг/кг массы тела 3 раза в день внутривенно. Таблетки назначают детям при трихомонадазе по 30—40 мг/кг массы тела в сутки в течение недели

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Нацеф (Nacef). Антибактериальное широкого спектра, бактерицидное	Флаконы с порошком	Инфекции дыхательных путей, мочевыделительной, половой систем, костей и суставов, сепсис, эндокардит	Беременность, лактация, дети до 1 месяца, повышенная чувствительность к препарату	Взрослые: по 1 г в сутки разделить на 2 введения. Дети: 20—50 мг кг массы тела в сутки каждые 8 ч, вводят внутримышечно или внутривенно
Нолицин (Nolicin). Антибактериальное, бактерицидное	Таблетки: 10 штук в упаковке	Инфекции мочевыводящих путей, бактериальный гастроэнтерит, гонорея	Детский и подростковый возраст, повышенная чувствительность к препарату	По 400 мг 2 раза в сутки за 1 ч до еды. Для лечения гонореи назначают однократно по 800—1200 мг или по 400 мг 2 раза в сутки в течение недели
Офлоксин 200 (Ofloxin 200). Антибактериальное бактерицидное	Таблетки, покрытые оболочкой: 10 штук в упаковке	Инфекционно-воспалительные заболевания нижних отделов дыхательных путей, инфекции уха, горла, носа, кожи, мягких тканей, костей и суставов, брюшной полости, почек и мочеполовой системы	Заболевания нервной системы, беременность, дети до 15 лет, повышенная чувствительность к препарату	По 200—400 мг 2 раза в сутки или 200—400 мг 1 раз в сутки. Принимать за 1 ч до еды. Курс лечения — 7—10 дней

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Римпацин (Rimpa- cin). Антибак- териаль- ное, противо- туберку- лезное, противо- лепрозное	Капсулы: 100 штук в упаковке	Туберкулез, лепра	Воспалитель- ные заболевания печени, повышенная чувствитель- ность к препарату	Внутрь за 30 мин до или через 2 ч после еды. При туберкулезе: взрослым назначают по 8—12 мг/кг массы тела в сутки, при массе тела менее 50 кг назначают 450 мг в сутки, при массе тела 50 кг и более — 600 мг в сутки. Детям: назначают по 10—20 мг/кг массы тела в сутки. При лепре: при массе тела менее 50 кг назначают по 450 мг в сутки, 50 кг и более — 600 мг в сутки
Цефазо- лин (Cefazo- linum). Цефало- спорин	Флаконы с порошком для приготовле- ния раствора для инъекций	Инфекционно- воспалительные заболевания, вызванные чувствительны- ми к препарату возбудителями, профилактика послеоперацион- ных осложнений	Повышенная чувствитель- ность к препарату, беременность	Взрослым — 1 г в 2 приема, детям 20—50 мг/кг

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Этамбу-син (<i>Etambutin</i>). Синтетический антибиотик	Таблетки по 10 штук в упаковке	Легочный, внелегочный туберкулез	Гиперчувствительность, катаракта, диабетическая ретинопатия, воспалительные заболевания глаз, беременность, кормление грудью, детский возраст	Внутрь, разовая доза 15 мг/кг в сутки, при непрерывном лечении — 20 мг/кг в сутки
Макропен (<i>Macropen</i>). Антибактериальное, бактериостатическое	Таблетки: 8 штук в упаковке	Инфекции дыхательных путей и мочеполовой системы, дыхательных путей, кожи, подкожной клетчатки, лечение больных с аллергией к пенициллину; энтерит, дифтерия	Печеночная недостаточность, повышенная чувствительность к препарату	Взрослым и детям массой тела более 30 кг назначают по 400 мг 3 раза в сутки. Принимают до еды
Изофра (<i>Isofra</i>). Аминогликозид	Спрей для интраназального применения: флаконы с пульверизатором по 15 мл	Риниты, ринофарингиты, синуситы, профилактика и лечение воспалительных процессов после оперативного вмешательства	Повышенная чувствительность к препарату и другим антибиотикам аминогликозидного ряда	Взрослым: по 1 впрыскиванию в каждый носовой ход 4—6 раз в день. Детям: по 1 впрыскиванию в каждый носовой ход 3 раза в день. Курс лечения не более 7 дней

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Противоязвенные препараты				
Де-нол (<i>De-nol</i>)	Таблетки: 112 штук в упаковке	Язвенная болезнь желудка и двенадцати- перстной кишки, хеликобактерпи- лори- ассоциирован- ный гастрит, обострение гастродуоденита у больных с язвенной бо- лезнью, шок различной этиологии, астматический статус, отек головного мозга, тяжелые аллергические реакции, инфекционно- аллергическая бронхиальная астма в период обострения, острый тиреоидит. Острая недостаточность коры надпочечников, кризы при болез- ни Аддисона— Бирмера, тиреотоксикоз	Повышенная чувствитель- ность к дек- саметазону, острые психозы, болезнь Ицен- ко—Кушинга, острая почечная и печеночная недостаточ- ность, тромбозы, беременность	Разовая доза — 4—8 мг, кратность назначения — 3—4 раза в сутки. В тяжелых случаях суточная доза может составлять 50 мг. Препарат вводят внутримышечно или внутривенно (струйно, капельно). Для приготовления раствора для внутривенного введения используют изотонический раствор натрия хлорида или 5%-ный раствор глюкозы

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противо- показания	Дозы
Ланзап (Lanzap)	Капсулы: 20 штук в упаковке	Язвенная болезнь желудка и двенадцати- перстной кишки, хеликобактер- пилори ассоциирован- ный гастрит, синдром Зол- лингера— Эллисона, эрозивный эзофагит	Повышенная чувствитель- ность к пре- парату, беременность, грудное вскармливание	При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки — 30 мг в сутки, однократно. Курс лечения: — 2—4 недели. При хеликобактер-пилори ассоциированном гастрите ланзап назначают в зависимости от комбинации с другими препаратами: по 30 мг 2 раза в сутки в сочетании с тинидазолом и кларитромицином; курс лечения — 7 дней; в сочетании с препаратами висмута, метронидазолом, тетрациклином — по 30 мг 2 раза в сутки; курс лечения — 7 дней. При синдроме Золлингера—Эллисона доза подбирается до достижения базальной кислотности менее 10 ммоль/ч. При эрозивном эзофагите назначают по 30 мг в сутки. Курс лечения: — 4 недели

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противо- показания	Дозы
Омез (Omez)	Капсулы: 10 штук в упаковке	Рефлюкс- эзофагит, язвенная болезнь желудка и двенадцати- перстной кишки, стрессовые язвы желудочно- кишечного тракта, синдром Зол- лингера— Эллисона	Беременность, лактация, детский возраст, повышенная чувствитель- ность к препарату	По 20 мг в сутки в течение 4 недель. В тяжелых случаях по 40 мг в сутки в течение 8 недель. При синдроме Зол- лингера Эллисона доза подбирается до достижения базальной кислотной продукции менее 10 ммоль ч. При лечении гастроэзофагеального рефлюкса назначают по 40 мг в сутки
Оцид (Ocid)	Капсулы: 10 штук в упаковке	Рефлюкс- эзофагит, язвенная болезнь желудка и двенадцати- перстной кишки, синдром Зол- лингера Эллисона	Беременность, лактация, детский возраст, повышенная чувствитель- ность к препарату	При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки назначают однократно 20 мг в сутки в течение 2—4 недель. При язвенной болезни желудка и рефлюкс- эзофагите назначают по 20—40 мг в сутки в течение 4—8 недель При синдроме Зол- лингера Эллисона начальная доза составляет 60 мг 1 раз в сутки, поддерживающая доза — до 120 мг в сутки (делится на 2 приема)

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Пилорид (Pylorid)	Таблетки, покрытые оболочкой: 14 штук в упаковке	Лечение и профилактика язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, хеликобактерпилори ассоциированного гастрита	Острая порфирия, нарушения функции почек, детский возраст, повышенная чувствительность к препарату	При лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, лечении доброкачественной язвы желудка придерживаются схемы терапии в течение 7 дней препаратами. Схема 1: пилорид 400 мг, кларитромицин 500 мг, метронидазол 400 мг. Принимать по 2 раза в сутки. Схема 2: пилорид — 400 мг, кларитромицин — 250 мг, метронидазол — по 400. Принимать по 2 раза в сутки. Схема 3: пилорид по 400 мг 2 раза в сутки, метронидазол по 500 мг 3 раза в сутки, тетрациклин по 500 мг 4 раза в сутки. Схема 4: пилорид 400 мг, тринидазол 500 мг, амоксицилин 1 г. Принимать по 2 раза в сутки. Схема 5: пилорид — по 400 мг 2 раза

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Гормональные препараты				
Дексавен (<i>Dexaven</i>). Синтетический глюкокортикоид	Раствор для инъекций: ампулы по 1 и 2 мл по 10 штук в упаковке	Шок различной этиологии, астматический статус, отек головного мозга, инфекционно-аллергическая бронхиальная астма в период обострения, острый тиреоидит. Острая недостаточность коры надпочечников, кризы при болезни Аддисона—Бирмера, тиреотоксикоз	Повышенная чувствительность к дексаметазону, острые психозы, болезнь Иценко—Кушинга, острая почечная и печеночная недостаточность, тромбозы, беременность	Разовая доза — 4—8 мг, кратность назначения — 3—4 раза в сутки. В тяжелых случаях суточная доза может составлять 50 мг. Препарат вводят внутримышечно или внутривенно (струйно, капельно). Для приготовления раствора для внутривенного введения используют изотонический раствор натрия хлорида или 5%-ный раствор глюкозы
Дипролен (<i>Diprolene</i>). Глюкокортикоид для местного применения	Крем: 15 г и 30 г в тубах. Мазь: 15 г и 30 г в тубах	Дерматозы, узловатая почесуха Гайда, экземы, дерматит (простой, солнечный, радиационный, эксфолиативный, себорейный), нейродермит, псориаз, опрелость	Первичные вирусные инфекции кожи, розовые угри, обыкновенные угри, повышенная чувствительность к препарату, дети до 12 лет	Крем и мазь наносят тонким слоем на пораженные участки кожи 1 раз в сутки (утром или вечером)

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Дипроспан (<i>Dipros-pan</i>). Глюкокортикоидный препарат	Раствор для инъекций: ампулы по 1 и 5 штук в упаковке по 1 мл	Травматический артрит, остеоартрит, острый подагрический артрит, остеохондроз, бронхиальная астма, внесуставной ревматизм, ревматоидный артрит, келоидные рубцы, псориаз, аллергические острые и хронические риниты, гнездная плешивость, неспецифический язвенный колит, контактный атопический дерматит	Повышенная чувствительность к препарату, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, остеопороз, сахарный диабет, болезнь Иценко—Кушинга, активная форма туберкулеза, глаукома, псориаз, вирусные, грибковые, бактериальные инфекции, дивертикулит, период вакцинации	При внутримышечном введении назначают по 1—2 мл каждые 2—4 недели. Вводят глубоко в мышцу. При внутрисуставном и периартикулярном введении в тазобедренные суставы — 1—2 мл; в коленный, голеностопный, плечевой — 1 мл; в локтевой, запястный — 0,5—1 мл; грудноключичный, метакарпофаланговый, интерфаланговый — по 0,25—0,5 мл. При внутривенном введении разовая доза не должна превышать 0,2 мл/см ² , недельная доза не должна быть более 1 мл

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Латикорт (<i>Laticort</i>). Синтетический глюкокортикоид для местного применения	Лосьон: флаконы по 15 мл. Мазь: тубы по 15 г. Крем: тубы по 15 г	Псориаз, зудящие дерматозы, нейродермит, аллергический, атопический дерматит, экзема, красный плоский лишай, розовые угри	Повышенная чувствительность к пре- парату, сифилис с кожными проявлениями, бластомикозы, туберкулез кожи, микозы, инфекции кожи вирусной и бактериальной этиологии	Наносить на пораженные участки кожи 1—3 раза в сутки
Фторо- корт (<i>Phthorocort</i>)	Мазь	Экзема, нейродермит, псориаз	Повышенная чувствительность к пре- парату	Мазь 0,1%-ная
Эутирокс (<i>Euthyrox</i>). Гормон щитовидной железы	Таблетки, по 25 штук в упаковке	Эутиреоидный зоб, гипотиреоз, диффузный токсический зоб на фоне тиреостатической терапии, рак щитовидной железы, гипотиреоз	Гиперчувствительность, острый инфаркт миокарда, нелеченая недостаточность надпочечников, нелеченый тиреотоксикоз	Внутрь, утром натощак. Доза подбирается индивидуально

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Антидепрессанты				
Депрекс (Deprex)	Капсулы: 10, 20, 30 штук в упаковке	Обсессивно- компульсивные расстройства, депрессии различного происхождения, нервная булимия	Повышенная чувствитель- ность к флу- оксетину, судорожный синдром различного генеза, эпилепсия, одновременное назначение ингибиторов МАО, выраженные нарушения функции печени и почек, беременность и лактация, детский возраст	Назначают только взрослым. При депрессии: по 20 мг/кг в сутки в первой половине дня. При нервной булимии и обсессивно- компульсивных расстройствах — по 20—60 мг/кг в сутки. Кратность приема — 1—3 раза в день. Принимать до или после еды
Леривон (Lerivon)	Таблетки: 20 штук в упаковке	Синдром депрессии	Нарушения функции печени, маниакальный синдром	30—40 мг в сутки однократно, на ночь

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Мелипрамин (<i>Melipramin</i>)	Драже: банки по 50 штук. Раствор для инъекций: ампулы по 2 мл	Эндогенные депрессии, ночное недержание мочи	Эпилепсия, глаукома, нарушения функции печени и почек, повышенная чувствительность к препарату, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, постинфарктный период, шизофрения, склонность к судорогам, аденома предстательной железы, детский возраст, беременность, лактация	Драже: 150—250 мг в сутки в течение 2 недель. После достижения клинического эффекта дозу снижают до поддерживающей, которая составляет 50—150 мг. Раствор для инъекций: по 5 мг 3 раза в сутки, вводят внутримышечно
Блокаторы кальциевых каналов				
Дилтазем (<i>Diltazem</i>)	Таблетки: 100 штук в упаковке. Таблетки пролонгированного действия: 100 штук в упаковке	Артериальная гипертония, стабильная стенокардия, стенокардия Принцметала, наджелудочковая тахикардия (с профилактической целью)	ав-блокада II, III степени, СССУ, артериальная гипотония (при цифрах систолического артериального давления менее 90 мм рт. ст.), синусовая брадикардия, повышенная чувствительность к препарату	Взрослым: таблетки по 60 мг 3 раза в сутки до еды и на ночь. Таблетки пролонгированного действия назначают по 1 штуке 2—3 раза в день или по 2 штуки 2 раза в день

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Кардил (Cardil)	Таблетки, покрытые оболочкой: 30 и 100 штук в упаковке. Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой: 30 и 100 штук в упаковке	Стабильная и нестабильная стенокардия, артериальная гипертония, вазоспастическая стенокардия, суправентрикулярные нарушения ритма сердца, лечение после инфаркта миокарда, легочная гипертензия	Артериальная гипотония, ав-блокада II и III степени, CCCY без применения искусственного водителя ритма	При артериальной гипертонии и стенокардии назначают 120—360 мг в сутки в 3—4 приема. При суправентрикулярных аритмиях назначают 240—360 мг в сутки в 2 приема. При легочной гипертензии максимальная суточная доза составляет 720 мг
Корда-флекс (Cordaflex)	Таблетки: 100 штук в упаковке. Таблетки ретард: 60 штук в упаковке	Артериальная гипертония, гипертонический криз, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, синдром Рейно	Артериальная гипотония, кардиогенный шок, аортальный стеноз, беременность, повышенная чувствительность к препарату	Взрослые: по 10 мг (1 таблетка) 3—4 раза в сутки. При гипертоническом кризе, приступе стенокардии 1—2 таблетки разжевывают и помещают под язык. Вне приступов препарат принимают внутрь. Дети: при артериальной гипертонии разовая доза составляет 250—500 мкг кг. Принимать независимо от приема пищи

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Коринфар (Corinfar).	Драже: 50 и 100 штук в упаковке. Драже ретард: 30, 50 и 100 штук в упаковке Таблетки уно- ретард: 30, 50 и 100 штук в упаковке	Артериальная стенокардия, стабильная стенокардия, стенокардия Принцметалла	Стеноз устья аорты, нестабильная стенокардия, кардиогенный шок, первые часы острого инфаркта миокарда, беременность, грудное вскармливание, повышенная чувствитель- ность к пре- парату	При артериальной гипертонии и стенокардии разовая доза — 20 мг (1 драже ретард) 2 раза в сутки
Антигистаминные препараты				
Зиртек (Zyrtec)	Таблетки, покрытые оболочкой: 7 штук в упаковке. Капли для приема внутри: флаконы по 10 мл	Аллергический конъюнктивит, крапивница и отек Квинке, аллергический ринит, зудящие дерматозы	Повышенная чувствитель- ность к ком- понентам препарата	Взрослым и детям старше 6 лет: 10 мг (1 таблетка или 20 капель) в сутки. Детям от 2 до 6 лет: капли по 5 мг (10 капель) 1 раз в сутки или по 2,5 мг (5 капель) утром и вечером
Кларитин (Claritin). Блокатор H1- гистами- новых рецепто- ров	Таблетки: 10 и 30 штук в упаковке. Сироп: флаконы по 120 мл	Крапивница, сезонный и кругло- годичный аллергический ринит и конъюнктивит, зудящие аллергические дерматозы	Повышенная чувствитель- ность к компо- нентам препарата	Взрослые и дети после 12 лет: 10 мг (1 таблетка или 2 ч. л. сиропа) 1 раз в сутки. Дети от 2 до 12 лет: 5 мг (1 2 таблетки или 1 ч. л. сиропа) 1 раз в сутки. Если масса ребенка более 30 кг 10 мг 1 раз в сутки

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Кромоген (<i>Cromogen</i>)	Дозированный аэрозоль для ингаляций: флаконы по 112 доз	Все формы бронхиальной астмы, хронический бронхит с явлениями обструкции	Дети до 5 лет, беременность, повышенная чувствительность к препарату	Начальная доза: по 2 ингаляции 4 раза в сутки. Поддерживающая доза: по 1 ингаляции 4 раза в сутки. В период обострения назначают по 2 ингаляции до 6—8 раз в сутки
Снотворные препараты				
Ивадал (<i>Ivadal</i>)	Таблетки, покрытые оболочкой: 20 штук в упаковке	Расстройства сна (затрудненное засыпание, ночные и ранние пробуждения)	Беременность, лактация, дети до 15 лет, повышенная чувствительность к препарату	Взрослым до 65 лет 6-разовая доза 10 мг, старше 65 лет начальная разовая доза составляет 5 мг, максимальная 10 мг. Препарат принимать перед сном. Курс лечения не более 4 недель
Фенобарбитал (<i>Phenobarbitalum</i>)	Таблетки, по 6 штук в упаковке	Эпилепсия, хорея, спастический паралич, возбуждение, бессонница	Гиперчувствительность, респираторные заболевания с одышкой или обструкцией дыхательных путей, печеночная и почечная недостаточность, алкоголизм, беременность и лактация	Внутрь взрослым 0,1—0,2, детям — 0,01—0,15

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Хлорал гидрат (<i>Chloral hydrate</i>)	Порошок	Психическое возбуждение, спазмофилия, столбняк, эклампсия, судорожный статус у детей, премедикация при хирургических вмешательствах	Гиперчувствительность, злоупотребление алкоголем, лекарственная зависимость, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, тяжелые нарушения функции печени и почек, беременность и кормление грудью, проктит, колит	Внутрь или ректально в клизмах
Нестероидные противовоспалительные препараты				
Ибупрофен (<i>Ibuprofen</i>)	Драже: 100 штук в упаковке	Болевой синдром и воспаление после травм стоматологических и хирургических вмешательств, ревматоидный и ревматический артриты, анкилозирующий спондилит, бурсит, тендовагинит, инфекционно-воспалительные заболевания лор-органов, альгодисменорея, миалгии, лихорадка при инфекционно-воспалительных заболеваниях	Приступы бронхоспазма на фоне приема других нестероидных противовоспалительных препаратов в анамнезе, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в период обострения, геморрагический диатез, беременность, лактация, дети до 12 лет, повышенная чувствительность к препарату	Взрослым: по 1—2 драже 3—4 раза в сутки. Максимальная суточная доза — 2 г. Детям старше 12 лет: суточная доза — 20 мг/кг массы тела в несколько приемов. Принимать после еды

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Ласпал (Laspal)	Сухое вещество для приготовления раствора для приема внутрь: 20 пакетиков в упаковке. Сухое вещество для приготовления раствора для инъекций: флаконы по 20 штук в упаковке	Боль различной этиологии, лихорадка, ревматизм, с целью профилактики тромбоэмболий и тромбозов	Повышенная чувствительность к препарату, геморрагические синдромы различного происхождения, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	Делают перерасчет на ацетилсалициловую кислоту. Взрослым: при болях, ревматизме, повышении температуры назначают 1—4 г в 3 приема внутрь. Для внутривенного и внутримышечного введения назначают 0,5—4 г за 3—4 раза. Детям: суточная доза 25—50 мг/кг в 4—6 приемов. Для профилактики тромбозов и тромбоэмболий назначают 100—250 мг в сутки, однократно
Салофальк (Salofalk)	Таблетки: 10 штук в упаковке. Суппозитории ректальные: 5 штук в упаковке. Суспензии для микроклизм одноразового применения: флаконы по 60 мл	Болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, проктит, проктосигмоидит	Болезни крови, печеночная недостаточность, дети до 2 лет, повышенная чувствительность к препарату	При язвенном колите назначают 1,5 г в сутки в 3 приема до еды. Курс лечения — 8—12 недель. Для профилактики рецидивов назначают по 1,5 г в сутки до еды. Применять в течение нескольких лет. Ректально при проктосигмоидите и язвенном колите свечи назначают по 1,5 г в сутки (в 3 приема), клизмы (60 г суспензии) — 1 раз в сутки. Перед применением очистить кишечник

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Кетонал (Ketonal)	Таблетки ретард: 20 штук в упаковке. Таблетки, покрытые оболочкой: 20 штук в упаковке. Капсулы: 25 и 50 штук в упаковке. Раствор для инъекций: ампулы по 10 и 50 штук в упаковке по 2 мл. Свечи ректальные: 12 штук в упаковке. Крем: тубы по 30 г и 100 г	Ревматоидный артрит, воспалительные и воспалительно-дегенеративные заболевания суставов, неспецифические спондилоартриты, подагрический артрит, остеоартроз, болевой синдром различного происхождения, внесуставной ревматизм	Повышенная чувствительность к препарату, беременность, лактация, детский возраст	Таблетки назначают по 100 мг 3 раза в сутки или по 150 мг 2 раза в сутки (с интервалом в 12 ч). Таблетки принимают во время еды. Капсулы назначают по 50 мг утром и днем и 100 мг вечером. Вполне возможна комбинация: утром и днем по 1 капсуле, вечером 1 свеча. Капсулы принимать во время еды. Свечи назначают по 1—2 штуке в сутки. Раствор для инъекций вводят внутримышечно по 2 мл 1—2 раза в сутки. Для внутривенного капельного введения назначают по 100—200 мг в 100—500 мл физиологического раствора. Максимальная суточная доза — 300 мг
Нурофен (Nurofen)	Таблетки: 6, 12 штук в упаковке	Болевой синдром различного происхождения, грипп, лихорадка	Эрозивно-язвенные поражения желудка и кишечника, дети до 12 лет, повышенная чувствительность к препарату	Взрослым и детям старше 12 лет назначают по 400 мг, затем при необходимости дают по 200—400 мг каждые 4 ч, но не более 1200 мг в сутки

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Диуретические препараты				
Изобар (<i>Izobar</i>)	Таблетки: 30 штук в упаковке	Артериальная гипертония	Почечная и печеночная недостаточность; одновременное назначение солей калия, лидофлазина, фенокседила, прениламина, винкамина, тиениловой кислоты; гиперкалиемия, беременность, по- вышенная чувствительность к препарату	По 1 таблетке в сутки
Фуросе- мид (<i>Furose- mide</i>)	Таблетки, 10 или 50 штук в упаковке	Почечная недостаточ- ность, нефротиче- ский синдром, хроническая сердечная недостаточ- ность, гипер- тонический криз, отек легких	Повышенная чувствительность к препарату, нарушения электролитного баланса, недостаточность функции печени и почек, печеночная кома, анурия	Внутрь, в суточной дозе 20—60 мг. Внутримышечно или внутривен- но — 20—40 мг
Хвощ полевой (<i>Herba Equiseti</i>)	Брикеты	Сердечные и другие заболевания, сопровождаю- щиеся застойными явлениями	Нефриты, нефрозонефриты	Внутрь

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Противосудорожные препараты				
Зептол (<i>Zeptol</i>)	Таблетки: 100 штук в упаковке	Эпилепсия, абстинентный синдром у больных алкоголизмом, психозы, неэпилептические припадки при множественном склерозе, тонические припадки, пароксизмальные парестезии и приступы боли	аV-блокада, одновременное назначение ингибиторов МАО, нарушение костно-мозгового кровотока	Взрослые: начальная доза 200—300 мг, затем дозу увеличивают до 600 мг — 1,2 г в сутки. Кратность — 3—4 раза. Дети: средняя доза — 100—200 мг в сутки
Противомалярийные и амебицидные препараты				
Делагил (<i>Delagil</i>)	Таблетки: 30 штук в упаковке	Острые приступы малярии; профилактика малярии у лиц, посещающих эндемические районы, внекишечный амебиаз; ревматоидный артрит, системная красная волчанка, фотодерматозы, поздняя кожная порфирия (в сочетании с другими препаратами)	Патология сетчатки, изменение полей зрения различного генеза; повышенная чувствительность к препарату	Взрослым: при приступах малярии: в 1-й прием — 1 г, через 6—8 ч — 500 мг; на 2—3-й день — по 500 мг. Суточную дозу давать в 1 прием 3 дня. При внекишечном амебиазе: по 1 г в сутки в 2 приема в течение 2 суток, затем — 500 мг в сутки в 1 прием в течение 2—3 недель. При ревматоидном артрите: по 250 мг в сутки. При красной волчанке: по 250 мг кг в сутки

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Анестетики				
Калипсол (Calypsol)	Раствор для инъекций: ампулы по 10 мл по 5 штук в упаковке	Вводный и базисный наркоз при кратковременных хирургических вмешательствах, инструментальных исследованиях и болезненных диагностических манипуляциях	Артериальная гипертония, эклампсия	Взрослые: начальная доза для внутривенного введения — 1—4,5 мг/кг; средняя доза, которая обеспечивает анестезию 5—10 минутной продолжительности, — 2 мг/кг массы; для внутримышечного применения начальная доза — 6,5—13 мг/кг. После введения однократной дозы (10 мг/кг) продолжительность анестезии составляет 12—25 мин. Для поддержания анестезии повторно применяют исходную дозу препарата или половину исходной дозы. Дети: начальная доза для внутривенного введения — 500 мкг/кг — 4,5 мг/кг; для внутримышечного введения начальная доза — 2—5 мг/кг

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Лидокаин (Lidocain). Местное анестезирующее и антиаритмическое средство	Раствор для инъекций 2°-ный: ампулы по 100 штук упаковке по 2 мл. Раствор для инъекций 10°-ный: ампулы по 10 штук в упаковке по 2 мл. Дозированный аэрозоль для местного применения: флаконы по 790 доз	Анестезия при проведении операций в стоматологии, акушерстве, гинекологии, оториноларингологии, дерматологии; обезболивание слизистых при проведении эндоскопических и инструментальных исследований в гастроэнтерологии, проктологии; желудочковая экстрасистола, тахикардия	Брадикардия, атриовентрикулярная блокада II и III степеней, синдром слабости синусового узла в пожилом возрасте, кардиогенный шок, нарушения функции почек, повышенная чувствительность к препарату	Взрослые: для местной анестезии применяют 1-3 дозы. При аритмиях назначают 80 мг, вводят внутривенно капельно. Предварительно 2°-ный раствор лидокаина разводят изотоническим раствором натрия хлорида. Детям: применяют с 2 лет. В качестве местного анестетика применяют в стоматологической, оториноларингологической и дерматологической практике 1-2 дозы однократно. 2°-ный раствор лидокаина применяют для анестезии плечевого сплетения в дозе 5-10 мл; для анестезии пальцев - 2-3 мл; для проводниковой анестезии - 5-10 мл
Венотонизирующие и ангиопротективные препараты				
Детралекс (Detralex)	Таблетки: 30 штук в упаковке	Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей функциональной и органической природы, лечение хронического геморроя и острых геморроидальных приступов	Повышенная чувствительность к препарату, лактация	При венозной недостаточности: по 2 таблетки в сутки (в 12 и 18 ч во время еды). При остром геморрое: по 6 таблеток в сутки в течение первых 4 дней, затем по 4 таблетки в сутки в течение последующих 3 дней

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Сердечные гликозиды				
Дигоксин (<i>Digoxin</i>)	Таблетки: 50 и 1000 штук в упаковке	Хроническая сердечная недостаточность, пароксизмальные наджелудочковые аритмии (мерцательная аритмия, наджелудочковая тахикардия, трепетание предсердий); в педиатрической практике все виды сердечной недостаточности, сопровождающиеся тахикардией и требующие быстрой дигитализации	Брадикардия, острая ревматическая лихорадка	При умеренно быстрой дигитализации назначают внутрь в 1-й день 1,25 мг, во 2-й день 1,25 мг, в 3-й день 1 мг. При медленной дигитализации в первые 5 дней назначают по 750 мкг ежедневно, на 6—7-й день по 500 мкг. Затем переходят на поддерживающую дозу (250—500 мкг в сутки). Детям до 14 лет назначают в дозе 25—75 мкг кг массы тела
Препарат, улучшающий кровоснабжение головного мозга				
Кавинтон (<i>Cavinton</i>)	Таблетки с надписью «Cavinton» на одной стороне: 50 штук в упаковке. Раствор для инъекций: ампулы по 2 мл по 10 штук в упаковке	Острая и хроническая недостаточность мозгового кровообращения, сосудистые заболевания глаз (вызванные атеросклерозом, а также ангиоспазмом сосудистой оболочки и сетчатки: дегенеративные заболевания сосудистой оболочки, сетчатки или желтого пятна; артериальные и венозные тромбозы или эмболии; вторичная глаукома), ухудшение слуха токсического или сосудистого происхождения, старческая тугоухость, кохлеовестибулярный неврит, болезнь Меньера	Ишемическая болезнь сердца, беременность, тяжелые формы аритмий	Внутрь по 5—10 мг 3 раза в сутки; поддерживающая доза 5 мг 3 раза в сутки в течение длительного времени. Для внутривенного введения назначают 1 мг кг Курс лечения 10—14 дней

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Антигипертензивные препараты				
Кристин (<i>Crystein</i>)	Драже: 30 штук в упаковке	Артериальная гипертония	Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, депрессии, нарушения функции печени и почек, нарушение кроветворения, повышенная чувствительность к препарату	1 драже в сутки
Анальгетирующие, жаропонижающие, противовоспалительные препараты				
Седальгин-Нео (<i>Sedalgin-neo</i>). Анальгетирующее, противовоспалительное, седативное	Таблетки в контурной ячейковой упаковке: 10 штук в упаковке	Боль различного происхождения, лихорадка, дисменорея	Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, геморрагический диатез, бронхиальная астма, анемия, нарушения функции печени и почек, беременность, лактация, возраст до 14 лет, повышенная чувствительность к препарату	Взрослым: по 1 таблетке 4 раза в сутки. Принимать во время еды
Калпол (<i>Calpol</i>). Анальгетик-антипиретик	Суспензия для приема внутрь: флаконы по 100 мл	Лихорадка при ОРВИ, гриппе; болевой синдром (головная боль, зубная боль, боль при прорезывании зубов, ревматические боли, боль при фарингите)	Повышенная чувствительность к парацетамолу	Детям от 6 до 12 лет: разовая доза — 240—480 мг (10—20 мл суспензии). Детям от 1 года до 5 лет 120—240 мг (5—10 мл суспензии). Детям от 3 месяцев до 1 года 60—120 мг (2,5—5 мл суспензии). Назначают 4 раза в сутки с интервалом не менее 4 ч

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Проходол форте (<i>Prohodol forte</i>)	Таблетки: 12 штук в упаковке	Болевой синдром различного происхождения, лихорадка для инфекционно-воспалительных заболеваниях	Заболевания крови, глаукома, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, нарушение функции печени и почек, атеросклероз, бронхиальная астма, повышенное внутричерепное давление, черепно-мозговая травма, артериальная гипертензия, беременность, лактация, дети до 12 лет, повышенная чувствительность к препарату	Взрослым назначают по 1 таблетке 4 раза в день с интервалом в 4 ч (максимальная суточная доза 8 таблеток). Курс лечения 5 дней. Детям от 12 до 18 лет назначают по 1/2—1 таблетке 4 раза в сутки с интервалом не менее 4 ч (максимальная суточная доза — 4 таблетки). Курс лечения — 3 дня. Препарат принимать после еды
Ингибиторы АПФ				
Инворил (<i>Invoril</i>)	Таблетки: 10 штук в упаковке	Хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия	Первичный гиперальдостеронизм, беременность, нарушение функции печени, повышенная чувствительность к препарату	При артериальной гипертензии начальная доза — 5 мг 1 раз в день (утром). У больных с нарушением функции почек начальная доза составляет 2,5 мг с постепенным увеличением ее до 5 мг в сутки. При хронической сердечной недостаточности назначают 2,5 мг в сутки под контролем артериального давления

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Каптоприл (<i>Captopril</i>)	Таблетки: 20, 40 штук в упаковке	Хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертония	Повышенная чувствительность к каптоприлу или другим ингибиторам АПФ, окклюзия или стеноз почечных артерий, беременность	Взрослые: при артериальной гипертонии начальная доза — 12,5—25 мг 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза — 150 мг (по 50 мг 3 раза в сутки). При хронической сердечной недостаточности начальная доза — 6,25—12,5 мг 2—3 раза в сутки. Максимальная суточная доза 100 мг (по 25 мг 4 раза в сутки). Новорожденные: начальная доза — 5—100 мкг/кг в сутки (при необходимости 3 раза в сутки каждые 8 ч). Максимальная разовая доза — 500 мкг/кг. Принимать не чаще 4 раз в сутки каждые 6 ч. Дети грудного возраста: начальная доза — 300 мкг/кг массы 1 раз в сутки
Эналаприл (<i>Enalapril</i>)	Таблетки, 10 штук в упаковке	Гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность, болезнь Рейно, стенокардия напряжения, хроническая почечная недостаточность	Гиперчувствительность, беременность, кормление грудью, детский возраст	Внутрь, начальная доза 5 мг в сутки

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Адреномиметики				
Длианос (Dlianos). α -адреномиметик	Раствор для интраназального применения 0,1%-ный: флакон-спрей по 10 мл. Капли в нос 0,05%-ные: флаконы 10 мл	Острые риниты; простудные заболевания, протекающие с ринитом; средний отит, синуситы, при проведении риноскопии	Повышенная чувствительность к препарату, трансфеноидальная гипопизэктомия, хирургические вмешательства на мозговых оболочках в анамнезе	Взрослым и детям старше 6 лет: 1 впрыскивание в каждый носовой ход. Применять не чаще 4 раз в сутки. Капли в нос назначают детям от 1 года до 6 лет: 1—2 капли в каждый носовой ход 1—2 раза в сутки. Применять не более 3 раз в сутки. Курс лечения — не более 3 дней.
Адреноблокаторы				
Кардура (Cardura). Блокатор α_1 -адренорецепторов	Таблетки	Артериальная гипертония, доброкачественная гиперплазия предстательной железы	Повышенная чувствительность к препарату	При артериальной гипертонии доза составляет 1—16 мг в сутки. Начинать следует с 1 мг 1 раз в сутки в течение 1—2 недель. В течение следующих 1—2 недель дозу повысить до 2 мг 1 раз в сутки. Обычно лечебная доза составляет 2—4 мг 1 раз в сутки. При доброкачественной гиперплазии предстательной железы начальная доза составляет 1 мг в сутки. Далее дозу можно увеличить до 2 мг, затем до 4 мг и до максимальной рекомендуемой дозы — 8 мг. Интервал для повышения дозы составляет 1—2 недели. Обычно рекомендуемая доза — 2—4 мг 1 раз в сутки

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Корданум (Cordanum). Селективный β -адреноблокатор	Драже: 50 и 100 штук в упаковке. Раствор для инъекций: ампулы по 5 мл 10 штук в упаковке	Артериальная гипертония, с профилактической целью при стенокардии, нестабильная стенокардия, острый период инфаркта миокарда, нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу, пароксизмальные нарушения ритма сердца, вторичная профилактика инфаркта миокарда	Синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, недостаточность кровообращения, атрио-вентрикулярная блокада II и III степеней, синусовая брадикардия, острый период инфаркта миокарда с брадикардией, левожелудочковой недостаточностью, артериальной гипотонией, феохромоцитомы, кардиогенный шок, бронхиальная астма, повышенная чувствительность к препарату	Для предупреждения приступов стенокардии препарат назначают по 100—200 мг в сутки. При артериальной гипертонии — 100 мг. Кратность приема 1—2 раза в день. При нарушениях ритма сердца препарат следует вводить внутривенно в дозе 10 мг. Суточная доза при внутривенном введении составляет 60 мг. С целью предупреждения нарушений ритма сердца назначают в суточной дозе 100 мг. При нейроциркуляторной дистонии по гипертоническому типу суточная доза — 50—100 мг. В острой фазе инфаркта миокарда в первые сутки препарат вводят внутривенно в дозе 10—20 мг/ч. Суточная доза в первые сутки составляет 50 мг. Во вторые сутки вводят внутривенно в дозе, составляющей 50% от предыдущей дозы. С целью профилактики инфаркта миокарда препарат назначают в суточной дозе 100—200 мг в 2 приема

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Антиангинальные препараты				
Корватон (Corvaton)	Таблетки форте: 30 штук в упаковке. Таблетки ретард: 30 штук в упаковке	Препарат используется с профилактической целью для: предупреждения приступов стенокардии (стабильной и нестабильной), с целью профилактики приступов стенокардии в пожилом возрасте, для предупреждения приступов стенокардии в острый период инфаркта миокарда. Тяжелая хроническая сердечная недостаточность	Повышенная чувствительность к препарату, снижение центрального венозного давления, артериальная гипотония или сосудистый коллапс, шок	4 мг 2 раза в сутки. Принимать не разжевывая
Найз (Nise)	Гель: тубы по 20 г	Тендинит, бурсит; воспаление связок, сухожилий, суставов, мышц посттравматического генеза, остеоартрит, остеоартроз	Нарушения функции печени и почек, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, дерматит, беременность, лактация, повышенная чувствительность к препарату	Гель наносят тонким слоем на кожу на область болезненного участка 2-3 раза в сутки
Нитроглицерин (Nitroglycerin). Антиангинальное, вазодилатирующее	Аэрозоль: флаконы по 200 доз	Острый период инфаркта миокарда, стенокардия, острая левожелудочковая недостаточность	Выраженная гипотония, шок, тампонада сердца, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, повышенная чувствительность к препарату	В начале приступа принимают 1-2 дозы (распыляют в рот, под язык), при необходимости применяют повторно, через 10 мин, в той же дозе

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Нифедипин (<i>Nifedipin</i>). Антиангинальное, гипотензивное, сосудорасширяющее	Таблетки: 25 штук в блистере	Артериальная гипертензия стенокардия, гипертрофическая кардиомиопатия	Беременность, повышенная чувствительность к препарату	По 10—20 мг 3 раза в сутки
Целекоксиб (<i>Celecoxib</i>). Ненаркотический анальгетик	Таблетки	Ревматоидный артрит, реактивный синовит, болевой синдром при остеоартрозе	Гиперчувствительность	Внутрь, при остеоартрозе 100 мг 2 раза в сутки или 200 мг 1 раз в сутки, при ревматоидном артрите — 200 мг 2 раза в сутки
Препараты, предупреждающие бронхоспазм				
Интал (<i>Intal</i>)	Дозированный аэрозоль для ингаляций: флаконы по 112, 200 доз. Раствор для инъекций: ампулы по 2 мл по 48 штук в упаковке. Порошок для ингаляций в капсулах: 30 штук в упаковке	Бронхиальная астма	Повышенная чувствительность к компонентам препарата	Взрослые: при применении аэрозоля начальная доза — 2 ингаляции 4 раза в сутки. При применении порошка для ингаляций препарат назначают по 1 капсуле 4 раза в день, 1 капсулу на ночь, 1 — утром и 2 в промежутке с интервалом в 3–6 ч. При применении раствора для ингаляций назначают по 1 ампуле 4 раза в сутки (при помощи ингалятора)

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Вакцины для интраназального применения				
Ирс-19 (IRS-19)	Дозированный аэрозоль для интраназального применения: флакон-спрей 20 мл, 60 доз	Профилактика и лечение воспалительных или инфекционных заболеваний лор-органов и дыхательных путей: ринита, фарингита, ларингита, инфекционно-аллергической бронхиальной астмы, острого тонзиллита, острого и хронического бронхита, отита, осложнений гриппа, вазомоторного ринита	Противопоказаний не выявлено	С целью профилактики назначают по 2 впрыскивания в сутки в каждую ноздрю в течение 2 недель. С лечебной целью назначают от 2 до 5 впрыскиваний (в зависимости от возраста) в сутки до исчезновения симптомов инфекции
Противогрибковые препараты				
Кандид (Candid). Противогрибковый препарат широкого спектра действия	Крем: тубы по 20 г	Кандидоз, разноцветный лишай, эритразма, грибковые заболевания кожи, грибковый пеленочный дерматит	Повышенная чувствительность к препарату, беременность и лактация	Крем наносят втирающими движениями на пораженный участок кожи 2—3 раза в сутки. После исчезновения клинической симптоматики необходимо продолжить применять крем в течение 2—4 недель

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Ламизил (Lamisil)	Таблетки с бороздкой: 14 и 28 штук в упаковке. Крем: тубы по 15 г. Раствор для наружного применения: флаконы по 30 мл. Спрей для наружного применения: флаконы с распылительной головкой по 30 мл	Крем применяют при грибковых и дрожжевых инфекциях кожи (вызванных грибами рода Кандида), отрубевидном лишае. Таблетки применяют при онихомикозах, дрожжевых инфекциях, вызванных грибами рода Кандида, грибковых инфекции кожи. Раствор и спрей для наружного применения назначают при отрубевидном лишае, грибковых инфекциях кожи	Повышенная чувствительность к препарату	Взрослые: Таблетки назначают по 250 мг 1 раз в сутки. Крем наносят 1—2 раза в сутки. Раствор и спрей применяют 1—2 раза в сутки. Дети: при назначении таблеток доза зависит от массы тела. При массе тела менее 20 кг — 62,5 мг в сутки (1/2 таблетки по 125 мг), от 20 до 40 кг — 125 мг (1 таблетка по 125 мг), более 40 кг — 250 мг (1 таблетка по 250 мг). Продолжительность лечения зависит от заболевания: при дерматомикозах туловища и голеней — 4 недели, при дерматомикозах стоп — 2—6 недель, при микозах волосистой части головы — 4 недели; при онихомикозах — 3 месяца
Микозорал (Mycosoral)	Мазь: тубы по 15 г	Дерматомикоз, отрубевидный лишай, эпидермофития стоп и кистей, паховая, кандидоз кожи, себорейный дерматит	Повышенная чувствительность к препарату	Наносят на пораженные участки кожи 1—2 раза в сутки. Курс лечения: при дерматомикозе — 3—4 недели, паховой эпидермофитии и себорейном дерматите — 2—4 недели, эпидермофитии стоп — 4—6 недель

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Стимуляторы гемопозза				
Цетрин (Cetrine)	Таблетки, 10 штук в упаковке	Сезонный и хронический аллергический ринит, конъюнктивит, крапивница, зуд	Гиперчувствительность, дети до 6 лет	По 10 мг 1 раз в сутки, детям старше 6 лет по 5 мг 2 раза в сутки
Противоаритмические средства				
Хининдин (Chinidinum)	Таблетки	Пароксизмальная тахикардия, аритмии	Гиперчувствительность, декомпенсация сердечной деятельности, беременность, ограничения применения при инфаркте миокарда	Внутрь по 0,1
Кордарон (Cordaron). Антиаритмический препарат III класса	Таблетки: 30 штук в упаковке. Раствор для инъекций: ампулы по 3 мл по 6 штук в упаковке	Острый период инфаркта миокарда, период реконвалесценции после перенесенного инфаркта миокарда, профилактика приступов стабильной, нестабильной и спонтанной стенокардии, терапия и профилактика пароксизмальных нарушений ритма сердца	Синдром слабости синусового узла, синусовая брадикардия, атриовентрикулярная блокада II и III степени, артериальная гипотония, шок, повышенная и пониженная функция щитовидной железы, повышенная чувствительность к препаратам йода, грудное вскармливание	Взрослые. Насыщающая терапия: суточная доза составляет 400—600 мг в течение 8—15 дней. Поддерживающая терапия: суточная доза 200—400 мг на 1 прием. Через каждые 5 дней необходимо делать перерыв в 2 дня. Длительность поддерживающей терапии 2 года. При нарушениях ритма вводят внутривенно струйно. Разовая доза 5 мг кг. Затем препарат вводят капельно в дозе 150—300 мг в 250—500 мл 5%-ного раствора глюкозы. Дети: суточная доза — 8—10 мг кг

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Антиагреганты				
Эмоксипин (Emoxipine)	Ампулы, 10 штук в упаковке по 1 мл	Внутриглазные кровоизлияния, диабетическая ретинопатия, посттравматические кровоизлияния, глаукома, острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия	Гиперчувствительность, беременность	Субконъюнктивально, парабульбарно, ретробульбарно
Противомикробные средства				
Котримоксазол (Co-trimoxazole). Синтетическое противомикробное комбинированное средство	Таблетки: 10 и 20 штук в упаковке	Бактериальные инфекции верхних и нижних дыхательных путей, бруцеллез, инфекции желудочно-кишечного тракта, раневые инфекции, простатит, гонорея, хламидиоз, острые и хронические инфекции мочевыводящих путей, пневмоцистная пневмония у больных СПИДом	Беременность, лактация, нарушение функций печени и почек, мегалобластная анемия с дефицитом фолиевой кислоты, повышенная чувствительность к препарату	Взрослые и дети старше 12 лет: при неосложненных инфекциях мочевых путей и кишечника назначают по 1 таблетке 2 раза в сутки. Курс лечения — 7 дней. При пневмонии дозу назначают из расчета 100 мг/кг сульфаметоксазола (400 мг в 1 таблетке) и 20 мг/кг триметоприма (80 мг в 1 таблетке) в сутки, разделив на 4 приема. Курс лечения — 14 дней. При гонорее — 2 г сульфаметоксазола и 0,4 г триметоприма утром и вечером в течение 1 суток

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Фурагин (<i>Furaginum</i>)	Таблетки	Заболевания мочевых путей (пиелонефриты, циститы, уретриты)	Гиперчувствительность, нарушения функции почек	Внутрь по 0,05
Отхаркивающие препараты				
Колдрекс бронхо (<i>Coldrex bronho</i>)	Сироп: флаконы по 100 и 160 мл	Симптоматическое лечение кашля и состояний, сопровождающихся болями и раздражением в горле	Повышенная чувствительность к компонентам препарата	Взрослые и дети с 12 лет: 2 ч. л. каждые 3 ч. Детям от 3 до 12 лет: 1 ч. л. каждые 2—3 ч
Лазолван (<i>Lasolvan</i>). Муколитический препарат с отхаркивающим действием	Таблетки: 20 и 50 штук в упаковке. Сироп: флаконы по 100 мл. Раствор для приема внутрь и ингаляций: флаконы по 100 мл. Раствор для инъекций: ампулы по 10 штук в упаковке по 2 мл	Нарушения секретиции и транспорта мокроты при заболеваниях нижних дыхательных путей, респираторный дистресс-синдром у недоношенных детей, с целью профилактики легочных осложнений у пациентов, находящихся в палатах интенсивной терапии	Повышенная чувствительность к препарату	Взрослые: по 1 таблетке 3 раза; 1 ч. л. сиропа. Курс — 14 дней. По 10 капель раствора 3 раза. Для ингаляций: по 3 мл раствора на ингаляцию 2 раза в день. Препарат смешивать с физраствором 1:1. По 2 мл раствора для инъекций 3 раза внутривенно. Дети: старше 6 лет 2 ч. л. сиропа 2 раза в день. Детям от 6 до 12 лет по 1 ч. л. сиропа 3 раза. Детям от 2 до 6 лет по 1/2 ч. л. сиропа 3 раза. Детям от 1 года до 2 лет по 1/2 ч. л. сиропа 2 раза в день

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Нейролептики				
Дроперидол (<i>Droperidol</i>)	Раствор для инъекций: во флаконах по 5 и 50 штук в упаковке по 10 мл	Нейролептанальгезия с целью подготовки больного к диагностическим и хирургическим вмешательствам, психомоторное возбуждение в послеоперационном периоде, шок	Кесарево сечение, экстрапиримидные нарушения, дети до 3 лет, повышенная чувствительность к препарату	Взрослым: для премедикации назначают 2,5—5 мг (1—2 мл) внутримышечно, за 15—45 мин до начала вмешательства. Для вводного наркоза вводят внутривенно 15—20 мг (6—8 мл). В послеоперационном периоде — 2,5—5 мг (1—2 мл) внутримышечно. Эту же дозу можно вводить повторно каждые 6 ч. Детям: для премедикации назначают 100 мкг/кг массы тела. Для вводного наркоза — внутривенно 200—400 мкг/кг массы тела или внутримышечно 300—600 мкг/кг массы тела
Препараты, улучшающие микроциркуляцию				
Курантил (<i>Curantyl</i>)	Драже: 40 и 100 штук в упаковке. Таблетки, покрытые оболочкой: 40 и 120 штук в упаковке	Профилактика инфаркта миокарда, венозных и артериальных тромбозов, тромбоэмболии легочной артерии, тромбоцитопенической пурпуры, преэклампсии; стабильная стенокардия напряжения, острый период инсульта	Хроническая сердечная недостаточность, атеросклероз коронарных артерий, острый период инфаркта миокарда, нарушения функции почек, артериальная гипотония, нарушения ритма сердца, гемофилия, повышенная чувствительность к препарату	По 75 мг 3 раза в сутки. Принимать за 1 ч до еды, запивая небольшим количеством жидкости

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Ферментативные препараты				
Креон (Kreon)	Капсулы: 20 штук в упаковке	В качестве заместительной терапии применяется при хроническом панкреатите, внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, муковисцидозе; при нарушениях функции пищеварения при хроническом гастрите, при погрешности в питании	Острый панкреатит, повышенная чувствительность к препарату	Суточная доза 6—12 капсул. Курс лечения от нескольких дней до нескольких лет. Запивать чаем или водой
Противокашлевой препараты				
Либексин (Libexin)	Таблетки: 20 штук в упаковке	Бронхиальная астма, воспалительные процессы в верхних дыхательных путях, бронхит острый и хронический, бронхопневмония, эмфизема легких, для санации бронхального дерева перед проведением бронхоскопии и бронхографии	Состояние после проведенного ингаляционного наркоза, образование большого количества секрета в дыхательных путях	Взрослым: 100 мг в сутки в 3—4 приема. Детям: средняя разовая доза — 25—50 мг в 3—4 приема
Синекод (Sinecod)	Капли для приема внутрь: флаконы по 20 мл, 1 штука в упаковке. Сироп: флаконы по 200 мл, 1 штука в упаковке	Кашель при различных заболеваниях	Повышенная чувствительность к препарату	Капли: детям от 2 месяцев до 1 года назначают по 10 капель 4 раза в сутки, от 1 до 3 лет по 15 капель 4 раза в сутки, старше 3 лет по 25 капель 4 раза в сутки. Применяют перед едой. Сироп: детям от 3 до 6 лет назначают по 5 мл 3 раза в сутки, от 6 до 12 лет по 10 мл 3 раза в сутки, старше 12 лет по 15 мл 3 раза в сутки. Взрослым: назначают по 15 мл 4 раза в сутки

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Ингибитор $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФ-азы}$				
Зероцид (<i>Zerocid</i>)	Капсулы: 30 и 100 штук в упаковке	Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в период обострения, синдром Золлин-гера Эллисона, рефлюкс-эзофагит	Повышенная чувствительность к препарату	20—40 мг 1—2 раза в день. Суточная доза — 20—80 мг. Курс лечения — 2—8 недель
Гепатопротекторы				
Легалон (<i>Legalon</i>)	Драже: 40 и 80 штук в упаковке. Капсулы: 20 штук в упаковке	Интоксикации печени соединениями тяжелых металлов, алкогольное поражение печени, лекарственные поражения печени, цирроз, хронические заболевания печени (гепатит)	Повышенная чувствительность к препарату	В среднетяжелых случаях заболеваний назначают по 1—2 драже (70 мг) 3 раза в сутки. В тяжелых случаях — по 1 капсуле (140 мг) 3 раза в сутки
Противоанемические препараты				
Мальтофер (<i>Maltofer</i>)	Раствор для приема внутрь: флаконы в комплекте с капельницей по 30 мл	Железодефицитная анемия	Гемолитическая, мегалобластная анемия, гемо-сидероз, сидероахристическая анемия, свинцовая анемия	Таблетки: по 1 таблетке 1—3 раза до нормализации уровня гемоглобина, далее по 1 таблетке до восстановления запасов железа в организме. Капли: взрослым и детям старше 12 лет с лечебной целью назначают 40—120 капель в сутки, с профилактической целью назначают 20—40 капель. Детям от 1 года до 12 лет 20—40 капель, до 1 года — 10—20 капель. Сироп: при лечении железодефицитной анемии взрослым, кормящим грудью женщинам и детям старше 12 лет назначают по 10—30 мл, беременным — по 20—30 мл, детям от 1 года до 12 лет — по 5—10 мл, до 1 года — по 2,5—5 мл

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Противорвотные препараты				
Метоклопрамид (<i>Metoclopramid</i>)	Таблетки: 50 штук в упаковке	Тошнота, рвота, хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, анорексия, желчно-каменная болезнь, послеоперационная атония кишечника	Беременность, повышенная чувствительность к препарату	10 мг 3—4 раза в сутки
Реглан (<i>Reglan</i>)	Таблетки: 20 штук в упаковке. Раствор для инъекций: ампулы по 2 мл. Раствор для приема внутрь: флаконы по 200 мл	Диспепсия, связанная с нарушением моторики желудочно-кишечного тракта, подготовка к диагностическим манипуляциям в желудочно-кишечном тракте	Феохромоцитомы, желудочно-кишечное кровотечение, перфорация желудка или кишечника, рвота, связанная с приемом нейролептиков	Взрослым: назначают по 5—10 мг или 1—2 ч. л. (5—10 мл) раствора для приема внутрь 3 раза в сутки; при обострении процесса назначают 2 мл внутримышечно или внутривенно. Детям: назначают — по 2,5—5 мг внутрь, по 1 мл внутримышечно или внутривенно. Принимают до еды
Слабительные препараты				
Регулакс (<i>Regulax</i>)	Кубик для перорального применения: 6 штук в упаковке	Запор, гипотония и атония кишечника	Острые воспалительные заболевания кишечника, кишечная непроходимость, боль в животе не известной этиологии, беременность, лактация, дети до 12 лет	Взрослым: назначают по 1 кубику. Детям: старше 12 лет назначают по 1/4—1/2 кубика. Курс лечения — не более 1—2 недель. Принимать вечером, перед сном, предварительно разжевать

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Противоопухолевые препараты				
Навельбин (<i>Navelbine</i>)	Раствор. флаконы по 1, 5 мл	Рак молочной железы, легкого	Нарушение функции печени, грудное вскармливание, беременность	Внутривенно, препарат разводят в 125 мл физиологического раствора и вводят внутривенно в течение 10 мин по 25—30 мг на м поверхности тела 1 раз в неделю
Антигельминтные препараты				
Пирантел (<i>Pyrantel</i>)	Таблетки в контурной ячейковой упаковке: 3 штуки в упаковке	Энтеробиоз, аскаридоз, нематодоз	Повышенная чувствительность к препарату	При энтеробиозе, аскаридозе назначают 1 раз в день по 10 мг кг массы тела в течение 3 дней. При заражении <i>Necator americanus</i> назначают по 20 мг кг массы тела в течение 2 дней. Препарат следует принимать после еды, тщательно разжевывая
Ноотропные препараты				
Пирацетам (<i>Piracetam</i>)	Капсулы в контурной ячейковой упаковке: 10 штук в упаковке	Заболевания нервной системы, сопровождающиеся понижением интеллекта, с преобладанием признаков астении; нарушение мозгового кровообращения, комы, купирование делириозных состояний при алкоголизме и наркомании, отравлении алкоголем	Острая почечная недостаточность, дети до 1 года	Принимают 1,2—2,4 г в 3 приема. Курс лечения 2 недели 6 месяцев

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Пантогам (<i>Pantohamium</i>). Ноотроп, церебро-протективное, противосудорожное	Таблетки: 50 штук в упаковке. Сироп: флаконы в комплекте с дозировочными ложками (2,5 и 5 мл) по 50, 100 мл	Взрослые: органические поражения мозга, атеросклероз головного мозга сосудов, экстрапирамидные расстройства, черепно-мозговые травмы, сенильная деменция, гиперкинезы, эпилепсия, невралгия тройничного нерва, психоэмоциональные перегрузки, снижение внимания, памяти, умственной и физической работоспособности, расстройства мочеиспускания. Дети: детский церебральный паралич, перинатальная энцефалопатия, эпилепсия, задержка умственного развития, расстройства мочеиспускания	Нарушения функции почек, беременность, повышенная чувствительность к препарату	Внутрь, через 15—30 мин после еды. Взрослым: разовая доза составляет 0,25—1 г (2,5—10 мл сиропа), суточная 1,5—3 г (15—30 мл сиропа). Курс лечения 1—4 месяца. Повторный курс можно назначить через 3—6 месяцев. Детям: разовая доза составляет 0,25—5 мл сиропа; суточная доза — 0,75—3 г (7,5—30 мл сиропа). Курс лечения 1—3 месяца. Повторный курс можно назначить через 1—3 месяца
Ноотропил (<i>Nootropil</i>)	Раствор для инъекций: ампулы 12 штук в упаковке по 5 мл	Астенический синдром, инволюционный синдром у пожилых лиц, острое нарушение мозгового кровообращения, атеросклероз сосудов головного мозга, нарушение сознания, кома	Почечная недостаточность, беременность	Внутримышечно, внутривенно. Взрослым: По 1 г 3 раза в сутки. Детям: 30—50 мг кг массы тела в сутки в несколько приемов. Вводят внутримышечно или внутривенно

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Препараты неорганического йода				
Калия йодид (<i>Kalii iodidi</i>)	Таблетки: 50 и 100 штук в упаковке	Эндемический зоб, диффузный эутиреоидный зоб, профилактика рецидива зоба после его хирургического удаления	Выраженный гипотиреоз, скрытый гипертиреоз, токсическая аденома, узловой или диффузно-токсический зоб, герпетиформный дерматит, повышенная чувствительность к препарату	Взрослые: для профилактики зоба назначают 100—200 мкг в сутки. При эутиреоидном зобе назначают 300—500 мкг в сутки. В период беременности и грудного вскармливания назначают 150—200 мкг в сутки. Детям: для профилактики зоба назначают 50—100 мкг в сутки. При эутиреоидном зобе назначают 100—200 мкг в сутки
Противодиарейные препараты				
Имодиум (<i>Imodium</i>)	Капсулы: 6 и 20 штук в упаковке	Острая и хроническая диарея, илеостома	Острый псевдомембранозный колит, язвенный колит в период обострения	Взрослые: при острой диарее первая доза — 4 мг, далее после каждого эпизода жидкого стула принимают по 2 мг. При хронической диарее первая доза — 4 мг, поддерживающую дозу подбирают так, чтобы частота стула была 1—2 раза в сутки (2—12 мг в сутки). Максимальная суточная доза — 6 мг на 20 кг массы тела

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Селективные ингибитор ВИЧ-протеиназы				
Инвираса (Invirase)	Капсулы: 270 штук в упаковке	ВИЧ-инфекция взрослых	Повышенная чувствительность к компонентам препарата	Взрослым и детям старше 16 лет: по 600 мг 3 раза в сутки, не позже, чем через 2 ч после еды
Препараты для лечения катаракты				
Квинакс (Quinax)	Капли глазные: стерильные флаконы с капельницей Дроп-Тейнер по 15 мл	Старческая катаракта, врожденная катаракта, травматическая катаракта, вторичная катаракта	Повышенная чувствительность к компонентам препарата	Закапывают в конъюнктивальный мешок пораженного глаза по 2 капли 3—5 раз в сутки
Ингибиторы протеаз				
Контрикал (Contrikal)	Сухое вещество для инъекций: ампулы по 10 штук в упаковке в комплекте с растворителем	Кровотечения после травм, связанные с родами, после операций	Беременность, лактация, повышенная чувствительность к белку крупного рогатого скота	Взрослые: начальная доза — 350 000 АТрЕ, последующие — 140 000 АТрЕ через каждые 4 ч до нормализации гемостаза. При нарушении гемостаза у рожениц начальная доза для внутривенного введения составляет 700 000 АТрЕ, затем 140 000 АТрЕ с интервалом 1 ч до остановки кровотечения. Дети: назначают в дозе 140 000 АТрЕ на кг массы тела в сутки

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Нормотимические препараты				
Контемнол (Contem-nol)	Таблетки ретард: 100 штук в упаковке	Профилактика обострений маниакально-депрессивного психоза при эндогенном периодическом характере заболевания, купирование маниакальной фазы маниакально-депрессивного психоза, профилактика привыкания к некоторым препаратам, профилактика агрессивного состояния при психопатиях, хроническом алкоголизме, сексуальные отклонения, синдром Меньера	Нарушения функций печени и почек, тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, беременность	Взрослые: препарат назначают в дозе, определяющейся по концентрации лития в плазме крови. Средняя доза составляет 1 г в сутки на 1 прием (в утренние часы) или 1—2 г в сутки в 2 приема в 2 одинаковых дозах в утренние и вечерние часы. Необходимо поддерживать концентрацию лития на уровне 0,6—1 ммоль/л. Это следует делать в течение 6 месяцев для того, чтобы проявилось профилактическое действие. Дети: назначают в дозе, которая поддерживает концентрацию лития в крови на уровне 0,5—1 ммоль/л. Принимать во время еды
Препараты, повышающие тонус и моторику желудочно-кишечного тракта				
Координакс (Coordi-nax)	Таблетки: 30 штук в упаковке. Суспензия для приема внутрь: флаконы по 100 мл	Ощущение тяжести в эпигастриальной области после приема пищи, отрыжка, метеоризм, рефлюкс-эзофагит, гастропарез, идиопатический запор, рвота и срыгивание у младенцев	Одновременное применение препаратов кетоконазола, тролеандомина, миконазола; грудное вскармливание, повышенная чувствительность к препарату	Взрослые: внутри 15—40 мг 2—4 раза в день. Дети: с массой до 25 кг — 0,2 мг/кг 3—4 раза в день, с массой 25—50 кг по 5 мг 4 раза в день

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Гипогликемические препараты				
Манил (<i>Maninil</i>)	Таблетки: флаконы по 120 штук	Инсулинонезависимый сахарный диабет	Повышенная чувствительность к препарату	Внутрь по 1/2 таблетке утром и вечером, перед едой
Моносулин МК (<i>Monosulin MC</i>)	Раствор для инъекций: флаконы по 10 мл	Ишемическая болезнь сердца	Острый период инфаркта миокарда, острая артериальная гипотензия, повышенная чувствительность к препарату	Средняя суточная доза — 0,5—1 ЕД/кг, подкожно или внутримышечно за 15—20 мин до еды от одного до нескольких раз в день
Вазодилатирующие, гиполипидемические препараты				
Никошпан (<i>Nicospan</i>)	Таблетки: 50 штук в контейнере	Головная боль сосудистого происхождения, ангиоспазм, дисциркуляторная энцефалопатия; нарушение периферического кровообращения	Печеночная, почечная, сердечно-сосудистая недостаточность, повышенная чувствительность к препарату	По 1 таблетке 3 раза в сутки
Препараты, восполняющий дефицит магния, оротовой кислоты				
Магнерот (<i>Magne-rot</i>)	Таблетки: 10 штук в блистере	Лечение инфаркта миокарда, лечение и профилактика стенокардии, лечение хронической сердечной недостаточности; спастических состояний, гиперлипидемии, атеросклероза	Мочекаменная болезнь, нарушение функции почек	По 2 таблетке 3 раза в сутки в течение 7 дней, затем: по 1 таблетке 2—3 раза в сутки в течение 6 недель
Анксиолитические препараты				
Оксазепам (<i>Oxazepam</i>)	Таблетки: 20 штук в упаковке	Неврозы, расстройства сна, состояния напряженности, страха, возбудимости	Нарушения функций печени и почек, гиперчувствительность, дыхательная недостаточность, беременность, лактация	Внутрь. Взрослым: по 1—2 таблетки 2—3 раза в сутки, пожилым — по 1—2 таблетки 2 раза в сутки. Детям: по 1—3 таблетки 2—3 раза в сутки

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Ново-Пассит (<i>Novo-Passit</i>). Спазмолитическое, анксиолитическое, седативное	Раствор для приема внутрь: флаконы по 100 мл. Таблетки: 100 штук в упаковке	Неврастения	Миастения, дети до 12 лет, повышенная чувствительность к препарату	Взрослым и детям старше 12 лет назначают по 1 таблетке 3 раза в сутки. Раствор принимают внутрь во время еды — по 5 мл 3 раза в сутки
Противопротозойные, противомаларийные, противовоспалительные, иммунодепрессивные препараты				
Плаквенил (<i>Plaguenil</i>)	Таблетки, покрытые оболочкой: 100 штук во флаконах	Системная красная волчанка, ревматоидный артрит, фотодерматозы, малярия	Беременность, повышенная чувствительность к препарату	При системной красной волчанке начальная доза составляет 400 мг, поддерживающая доза — 200—400 мг в сутки. При ревматоидном артрите по 400 мг в сутки в течение 4—12 недель. При малярии: взрослым назначают 400—800 мг, детям — 6,5—12,9 мг/кг в один и тот же день недели (1 доза с интервалом 6 ч) в течение 8 недель
Противовирусные, иммуномодулирующие препараты				
Полудан (<i>Poludanum</i>)	Лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций: флаконы по 200 мкг. Лиофилизированный порошок для приготовления глазных капель: флаконы по 200 мкг	Кератоконъюнктивит, кератоиридоциклит, аденовирусный и герпетический конъюнктивиты, кератит, иридоциклит, хориоретинит	Повышенная чувствительность к препарату	Приготовление раствора для инъекций: растворить 200 мг порошка в 1 мл воды для инъекций. Вводить по 0,5 мл через день. Курс — 20 инъекций. Приготовление глазных капель: растворить 200 мг порошка в 2 мл воды для инъекций, закапывать в конъюнктивальный мешок по 2 капли до 8 раз в сутки 7 дней

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Местнораздражающие средства				
Хондроксид (<i>Chondroxidum</i>)	Тубы по 30 и 50 г	Дегенеративные заболевания суставов и позвоночника (остеохондроз, остеоартроз). Ушибы, растяжения, переломы	Гиперчувствительность	Мазь 5%-ная
Иммуномодуляторы				
Циклоферон (<i>Cycloferonum</i>)	5 штук в упаковке по 2 мл	ВИЧ-инфекции, нейроинфекции герпетические, хламидийные инфекции, вторичные иммунодефициты, ревматизм	Гиперчувствительность, декомпенсированные заболевания печени, беременность и кормление грудью	Взрослым внутривенно, внутримышечно
Биологически активные добавки				
Черная смородина Доктор Тайсс	Пастилки по 1 г, 20 штук в упаковке	Общеукрепляющее средство	Гиперчувствительность	Внутрь по 2—3 пастилки
Средства, нормализующие микрофлору кишечника				
Хилак форте (<i>Hylak forte</i>)	Флаконы по 100 мл	Нарушения физиологической микрофлоры тонкого и толстого кишечника, синдром недостаточности пищеварения, диспепсия, запоры, метеоризм, диарея	Не установлены	Внутрь взрослым по 40—60 капель, детям — по 20—40 капель, детям грудного возраста — по 15—30 капель

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Витамины				
Фолиевая кислота (<i>Acidum folicum</i>)	Таблетки, порошок	Мегалобластная анемия, спру, лекарственная и радиационная анемия и лейкопения, туберкулез кишечника, недостаточность фолиевой кислоты	Гиперчувствительность	Таблетки и порошок по 0,001
Бронхолитические препараты				
Серевент (<i>Serevent</i>)	Аэрозоль для ингаляций: ингаляторы по 60, 120 доз. Порошок для ингаляций: ротадиски по 50 мкг, 15 штук в упаковке	Хронический бронхит, бронхиальная астма	Применение β -адрено-блокаторов неизбирательного действия, дети до 4 лет, повышенная чувствительность к препарату	Взрослым: назначают по 50 мкг (соответствует содержанию 1 блистера ротадиска или 2 ингаляциям) 2 раза в сутки. Детям от 4 лет и старше назначают по 25—50 мкг 2 раза в сутки. Применять ингаляционно
Комбинированные препараты для местного применения при заболеваниях лор-органов				
Йокс (<i>Jox</i>)	Аэрозоль для местного применения: флаконы по 45 мл. Раствор для местного применения: флаконы по 100 мл	Ангины, вызванные стрептококками, ангина катаральная, острый и хронический тонзиллит, воспалительные процессы в гортани, на языке, афтозный стоматит, грипп	Сердечная недостаточность, гипертиреоз, дети до 8 лет, повышенная чувствительность к йоду	Аэрозоль: по 2—3 впрыскивания 2—4 раза в сутки после приема пищи. Раствор применяют для полоскания полости рта или горла 3—4 раза в сутки

Препарат	Форма выпуска	Показания	Противопоказания	Дозы
Комбинированные препараты, регулирующие обмен кальция и фосфора				
Кальций- D ₃ никомед (<i>Calcium-D₃ nycomed</i>)	Таблетки жевательные с апельсиновым вкусом: 20, 50 и 100 штук во флаконах с предохранительной пленкой	Назначают в качестве лечебно-профилактического средства при дефиците кальция и витамина D ₃ , связанных с неполноценным питанием, когда поступление с пищей кальция и витамина D ₃ недостаточно; повышенной потребности организма в кальции и витамине D ₃ в период беременности и лактации, а также у детей в период интенсивного роста; для профилактики остеопороза и в качестве дополнения к специфической терапии остеопороза и остеопороза и остеопороза	Остеопороз, обусловленный иммобилизацией, декальцинирующие опухоли (миелома, костные метастазы, саркаидоз), гиперкальцемия в результате первичного или вторичного гиперпаратиреоза, передозировка витамина D, выраженная гиперкальциурия, мочекаменная болезнь	Взрослым и детям от 12 лет назначают по 2 таблетки в сутки (утром и вечером)
Специфический ингибитор обратного захвата серотонина				
Золофт (<i>Zoloft</i>)	Таблетки, покрытые оболочкой: 14 и 28 штук в упаковке	Панические расстройства, депрессивные состояния; обсессивно-компульсивные расстройства	Повышенная чувствительность препарату, одновременное назначение ИМАО	Терапевтическая доза — 50 мг/кг в сутки. Курс — 2—4 недели

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Белоконь И. Ф.* Аптека готовых лекарств Фармация, 1976. Т. 25. № 3.
2. *Бобылев Р. В., Иванова Л. А.* Технология лекарственных форм. М.: Медицина, 1991.
3. *Кондратьева Т. С.* Технология лекарственных форм. М.: Медицина, 1991.
4. Обеспечение качества фармацевтических и тематических материалов. Сборник ВОЗ. Т. 1. М.: Медицина, 1998.
5. *Писаренко Е. Н.* Справочник фармацевтического работника. Ростов-на-Дону: Феникс, 2001.
6. *Погорелов В. И.* Фармацевтическая технология. М.: Медицина, 2002.
7. Пособие для работников ампульных производств. М.: Медицина, 1967.
8. *Першин Г. Н.* Технология химико-фармацевтических препаратов. М.: Медицина, 1959.
9. Регистр лекарственных средств в России. М.: ЗАО Верофарм, 2002.
10. *Сало В. М.* История открытия первой аптеки в Русском государстве // Фармация, 1981. Т. 30. № 1.
11. *Синеев Д. Н., Гуревич И. Л.* Пособие для фармацевтов аптек. М.: Медицина, 1982.
12. Справочник основных руководящих материалов по аптечному делу / Под ред. А. М. Стецюк. М.: Медицина, 1954.
13. Справочник Vidal. Лекарственные препараты в России. М.: Астри Фарм Сервис, 1999.
14. *Тенцова А. И.* Справочник фармацевта. М.: Медицина, 1981.
15. *Чирков А. И.* Аптека лечебно-профилактических учреждений. М.: Медицина, 1991.
16. *Чирков А. И.* Аптека ЛПУ. М.: Медицина, 1991.

17. Фармакология. Химиотерапевтические средства. М.: ВИНТИ, 1977.
18. Фармакология: Курс лекций Под ред. проф. К. О. Шадурского. Минск: Издательство Министерства образования БССР, 1963.
19. Фармакология. Химиотерапевтические средства. М.: ВИНТИ, 1981.
20. *Шиманко А. И., Мельниченко А. К.* Организация фармацевтического дела. М.: Медицина, 1961.
21. *Шиманко А. И., Мельниченко А. К.* Организация фармацевтического дела. М.: Медгиз, 1961.

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

абсолютная

биодоступность 19

абсорбция 19, 21

адреналина гидрохлорид 169,
237

адреноблокаторы 114

адреномиметические
препараты 111

адсорбция

лекарственных веществ 89

активированный уголь 89, 167,
197, 372

активный транспорт 21

алкалоиды 57, 197, 284,
358—359, 363, 371, 375—378,
394, 411—412, 440, 536

амидопирин 103, 174,
177—178, 180, 184, 194—197,
230, 250, 270, 287, 517, 522

аминазин 94, 102, 112, 169

аммония хлорид 109, 174,
180, 250

анальгин 103, 174, 180,
194—196, 298, 382, 486,
522, 606

анальгезирующие

вещества 101

анальгетики-антипиретики 103

антиаритмические
средства 122

антидепрессанты 98

антихолинэстеразные
средства 108

аптекарская палата 6

аптекарский приказ 6, 8

аптека

центральная районная 12

ароматные (флорентийские)
воды 428—429

атропина сульфат 180, 283,
614, 625

аффинность 27

аффиннитет 27

ацетилхолин 107

Б

барбитал натрия 522

бензилбензоат 286

биодоступность
лекарственного вещества 19

биологическая

эквивалентность 20

бухгалтер-фармацевт 16

В

вазелин 133, 292—293, 442,
447—449, 463, 466, 474—475,
479 481, 483, 485—488,
492—495, 534, 554, 573, 575,
592, 623—624

вазелин искусственный 449

вазелиновое масло 442, 551

вазолименты 349, 355

валериана 360

виды фармакодинамического

взаимодействия 85

витамины 35, 37, 284, 344,
359—360, 390, 394, 434,
440—441, 550, 614, 746

внутрибрюшинный путь

введения 24

внутримышечный путь

введения 24

возрастные факторы 31

вода

дистиллированная 213 214,
265, 268, 533

вода для инъекций 269,

650—652, 669

воски 445, 464

воск пчелиный 442, 495

время развития

взаимодействия 86

выделение газов 90

высокомолекулярные

алифатические спирты 464,
571

высокомолекулярные

соединения 299, 329, 340, 619

высокомолекулярные

циклические спирты

и их производные 572

Г

ганглиоблокаторы 109

генетические факторы 31

гексаметиленetetрамин 169,
174, 180, 194—196, 673

гетерогенные линименты 352

гидролиз

органических веществ 90

гидрофильные мазевые

основы 451

гликозиды 37, 39, 120—121,
198, 262, 357—358, 369, 375,
378—379, 409—410, 543,
627, 721

глицерин 42 43, 79, 90, 205,
207, 212, 224, 232—233, 247,
275, 278, 282—283, 293—295,
317, 334, 419, 452—453, 455,
466, 476, 484, 486, 495, 502,
513, 534, 557, 573, 592,
651, 687

государственная

лаборатория 58

гризеофульвин 170

Д

дезинфицирующие

средства 39

дефектор 15

димедрол 90, 116—117, 180,

194—197, 261, 319, 486,

493, 635

димексид 278, 285—286, 466,

485—486, 491

дисперсионные

среды 207

дозы лекарственных

препаратов 86

дубильные вещества 361, 363,

379, 410, 412, 420, 433,

497, 516

Ж

желатин 299, 302, 326,

339 340, 442, 454, 476, 495,

507, 513, 516—518, 521—522,

524, 527, 529—530

желатоза 340

жесткость воды 267

жидкие лекарственные

формы 38, 200, 206—207, 634

жидкость Бурова 248, 259,

476, 484

жидкость Новикова 562

жир бычий 444

жир гусиный 444

жирсахара 163, 464, 571, 575

жиры 164, 203, 332, 359,

442—445, 493, 506—507,

510—512, 516, 528, 554, 578,

592, 598

З

заведующий-провизор 13

заместитель 32

заместитель

заведующего-провизора 14

И

избирательно действующее
вещество 27

изменения всасывания

лекарственных средств 81

изменения выделения 84

изменения метаболизма 83

изменения распределения 82

ингаляционный путь

введения 24

инженер (техник) по ремонту

медицинской техники 17

интратернальный

(внутригрудный)

путь введения 24

исследование

острой токсичности 66

исследование

специфичной токсичности 67

исследование хронической

токсичности 66

ихтиол 77, 220, 233, 308—309,

312, 466, 479, 517 518,

520, 522

Й

йод 99, 122, 180, 182, 190, 262,

264, 273, 275, 280, 284—285,

288, 293—294, 351, 355, 469,

497, 508, 516, 532, 543

К

кажущаяся начальная

концентрация 20

калия ацент 258

кальция карбонат 174, 213,

331, 502, 657

камеди 133, 205, 304—305,

326, 333, 339—341, 360, 384,

536, 549, 567

камфора 169, 174, 180—181,

190, 194—197, 214, 231, 281,

284—285, 287, 297, 330, 333,

344, 473, 475, 503, 522

капли 29, 64, 91, 149, 206, 224,

235, 245, 285, 291, 295, 310,

312—315, 317—321,

332—333, 336, 338, 340, 344,

362—363, 430, 545, 547, 550,

569, 583—584, 607, 613, 616,

619—621, 630, 633—635, 670,

687, 712, 725, 735—736,

741, 744

капли для внутреннего

применения 315

капли для наружного

применения 317

капли для носа 313, 318, 320

капли зубные 320	кодеин 91, 101, 121, 174, 181,
капли ушные 319, 630	229, 262, 689
капсулы	количество принимаемых
медицинские 165—166,	препаратов 88
182, 527	коллаген 442, 455
категории	колларгол 308—310, 312, 488
контрольно-аналитических	комбинированные
лабораторий 46	линименты 349, 355
качественный анализ 47	константа скорости
кислота бензойная 174, 281,	элиминации 26
284, 480, 600	контролирование путем
кислота борная 194—195, 230,	опроса 47
251, 270, 283, 287, 297, 480,	контроль качества лекарств 45
522, 614, 657	контроль качества
кислота уксусная 248	суспензий 335
кислота	концентрирование
хлористо-водородная 248,	биологически активных
256—257	веществ 372
клей БФ-6 562	концентрирование
клеол 562	вытяжки 566
клинические испытания	конъюгация 25
фармалогических средств 61	красящие
клиренс выведения	лекарственные средства 37
лекарственного вещества 26	крахмал 133, 163 165, 183,
клубни салапа 387	213, 225, 280, 302 303, 326,
коагуляция коллоидных	339, 419, 442, 453, 477—478,
смесей 89	495, 501, 534, 537, 546, 683

крахмально-глицериновая

основа 453

кристаллизация 229, 276, 371

кумарины 359

курсовая доза 28

Л

лаборатория

среднего масштаба 58

лабораторные службы 57

ланолин 186, 351, 442,

445—446, 463—464, 466, 468,

472—475, 480, 483—484, 486,

488, 491—492, 495, 518—519,

529, 533, 554, 558, 572—573

лекарственная зависимость 29

— психическая 29

— физическая 29

лекарственное взаимодействие

между препаратами

различных групп 91

лекарственные средства,

действующие

на центральную нервную

систему 91

лечебный чай 435

лиганд 27

М

магния оксид 178

магния сульфат 169, 190, 202,

229, 251, 606, 673

мазевые основы 440—442,

451—452, 454—455,

461—462, 467, 469, 478, 495

мазевые основы

— из природных белков 454

— из синтетических

высокомолекулярных

соединений 455

— из полисахаридов 452

— углеводородные 447

мази 7, 37—38, 69, 128—129,

149, 161, 224, 285, 349,

438—443, 445, 448—449,

453—455, 458, 460, 463 473,

475—500, 527, 553, 558, 574

мануальные прописи 69

масла жирные 280, 283 284,

672

масло абрикосовое 283

масло кунжутное 284

- масло вазелиновое 284 285,
355, 449, 471, 483, 495
- масло какао 508
- масло миндальное 283
- масло оливковое 214, 232
- масло персиковое 283,
471—472
- масло подсолнечное 283, 353,
562
- массообъемный метод 215,
239, 291, 327
- материальная кумуляция 28
- медицинские пиявки 41
- ментол 73, 169, 175, 180—182,
190, 194—197, 214, 280—281,
284, 287—288, 318, 320, 344,
350—351, 473—475, 487, 502,
518, 523
- местное действие вещества 26
- местные анестетики 119
- метаболиты 86
- метаболическая
трансформация 25
- металлические изделия 40
- метилцеллюлоза 300, 305, 339,
452—453, 496, 619
- метод прессования 525
- метод очистки 567
- методы определения чистоты
эталонных веществ 54
- микстуры 73, 77, 91, 203—204,
206, 213, 215, 241—247,
260 262, 264, 300, 304, 322,
328, 331, 334, 398, 414,
416—420, 427, 429—430,
684, 689
- минимальная действующая
доза (пороговая доза) 28
- мочевина 169
- мыла 311—312, 334, 339—340,
343, 346, 354, 356, 444, 464,
508, 514, 571, 575
- мышечные релаксанты 110
- мягкие лекарственные
формы 133

Н

- настои и отвары 161, 200,
400—401, 406, 414, 416, 419,
421, 433
- натрия гидрокарбонат 98, 103,
109, 163, 175, 183, 195—196,
204, 251, 275, 277, 283, 387,
418—419, 523, 527, 617, 673

натрия сульфат 169, 181, 184,
190, 567, 657
натрия хлорид 127, 169, 202,
231, 610
нафталанская нефть 449, 520
небольшая лаборатория 57
неизбирательно действующее
вещество 27
нерастворимость
лекарственных веществ 88
несмешиваемость
ингредиентов 89
несовместимость
лекарственных веществ
в коллоидных растворах 312
несовместимость
лекарственных веществ
в мазях 495
несовместимость
лекарственных веществ
в настоях и отварах 419
несовместимость
лекарственных веществ
в растворах
высокомолекулярных
соединений 306
несовместимость
лекарственных веществ
в сложных порошках 193

нестероидные
противовоспалительные
препараты 104
новогаленовые препараты 242,
565

О

образование осадка 89
общий клиренс препарата 20
обязанности аналитика 50
озокерит 448—450
окислительно-
восстановительные
реакции 90
окись кальция 219
оподельдоки жидкие 356
органолептический
контроль-оценка вкуса,
запаха, цвета
и однородности смеси 47
органопрепараты 37, 576,
579—580
осарсол 175, 213, 264,
274—275, 517, 523—524
относительная
биодоступность 19
отпуск линиментов 356

отсыревание

сложных порошков 89

официальные прописи 69

очистка 371, 565—567, 569,

579, 649, 666, 670

П

панкреатин 181, 195—196,

300—302, 579

папаверина гидрохлорид 175,

181, 197, 261—262, 523

параметры

лекарственного препарата 88

парафин 133, 164, 217, 224,

231—232, 278, 284, 293, 296,

351, 448, 450, 466, 471, 473,

495, 518, 521, 523, 554, 559

пассивная диффузия 21

патогенетическая

фармакотерапия 32

пахучие лекарственные

средства 37

пенициллин 90, 171, 262, 285,

614, 626, 629

первая аптека 5

перикись водорода 36,

258—259, 645

период полувыведения 20

период полураспределения 20

период полуэлиминации 26

пероральный путь введения 22

пиноцитоз 22

пластмассовые изделия 40

подвижные аптеки 8

подготовка растительного

лекарственного сырья 369

подготовка сырья 431, 566

подкожный путь введения 24

поливитаминный чай 436

полисахариды 300, 371,

454, 475

полиэтиленгликоль 163, 573

полиэтиленоксиды 278, 306,

455—456, 507, 513—514, 608

половой фактор 31

получение лекарственных

препаратов 75

получение экстрактов

в домашних условиях 434

полярные и неполярные

вещества 217, 231, 280

порошки 7, 24, 39, 69, 72, 78,

91, 141—142, 149, 161,

167—169, 171—172,

182—184, 186—187,

189—191, 198—199, 313, 368,
 417, 459, 483, 501—502,
 536—537, 540, 550—551, 584,
 592, 630, 634—636, 686—687
 порошки простые 142, 168
 порошки
 из полуфабрикатов 192
 порошки с красящими
 веществами 189
 порошки
 с сильнодействующими
 и ядовитыми веществами 187
 порошки
 с трудноизмельчаемыми
 веществами 190
 порошки с экстрактами 190
 потенцирование
 фармакологического эффекта
 препарата 29
 потогонный 428
 предупредительный
 контроль 46
 препараты из натурального
 сырья 21
 приготовление
 лекарственных препаратов
 из растительного сырья
 в домашних условиях 431
 приготовление настоев
 в домашних условиях 432
 приготовление отваров
 в домашних условиях 433
 приготовление соков
 в домашних условиях 434
 производные
 парааминофенола
 (фенацетин,
 парацетамол) 104
 противопаркинсонические
 антихолинергические
 препараты 100
 противопаркинсонические
 дофаминергические
 препараты 100
 противосудорожные
 (противоэпилептические)
 средства 93
 профилактическая терапия 32
 провизор-аналитик 14
 провизор-технолог 14
 провизор-клиницист 16
 промедол 74, 102
 пропиленгликоль 286, 510
 противостматический
 сбор 424

противосклеротический
чай 437
процеживание 134, 224, 234,
236, 279, 289, 376, 379—380,
410
психические лекарственные
средства 94
путь введения 86

Р

равновесная концентрация 20
разовая доза
лекарственного препарата 28
расплавление
сложных порошков 89
раствор аммиака 40, 245, 248,
353—354, 452
растворение 128, 134, 165, 212,
216, 218, 226—227, 229, 233,
273, 283, 289, 291, 293, 300,
304—305, 308, 310, 316, 373,
418, 469, 473—474, 477, 485,
513, 559, 616, 625, 652, 659,
672
растворители 207, 217, 220,
224, 232—233, 278—279, 282,
284, 294, 370, 554, 614, 620,
622, 630, 650—651, 669, 672
раствор Люголя 294

растворы 24, 36—38, 43,
79—80, 129, 162, 200—203,
205—207, 209, 211—213,
220—225, 229—235,
237—238, 241—242,
247—252, 254—260,
264—265, 269—273,
275—278, 280, 282—283,
286—287, 289—291,
293—303, 305—308,
310—313, 315, 318—321, 331,
344, 350, 354—355, 373,
383—384, 399—400, 402, 410,
414, 417, 420, 429, 441—442,
452—454, 457—458, 461, 470,
473, 477, 484—485, 490,
508—509, 513, 529, 534—536,
558, 561, 566, 569, 584—585,
590, 592—593, 598, 600, 602,
613—618
растворы истинные 200—202,
264
растворы
коллоидные 201—203,
307—308, 312, 320, 651
растворы
крупнокристаллических
веществ 270

растворы насыщенные 276
растворы окислителей 270
растворы труднорастворимых
веществ 272
резорбтивное действие
вещества 26
ректальный путь введения 23
рецептор 27
Российское аптечное
объединение 10
ряд Кольтгофа 237

С

санитарка 15
сапонименты 354
сахар молочный 187, 536
сахар свекольный 188
сердечные гликозиды 120
силиконовые основы 450
симптоматическая терапия 32
синергизм 30
синтез
лекарственного препарата 21
сиропы 7, 38, 129, 161, 220,
233, 242, 246, 306, 321, 345,
347, 398—400, 414, 417
скорость элиминации 19

слабительные средства 119
слизистые водные
извлечения 384
слизь из семян льна 384, 387
сложные порошки 184
смолы 136, 225, 332, 361—362,
372, 450, 476, 534, 554,
561—562, 570
снотворные средства 92
содержание рецепта 70
соки 101, 109, 208, 225,
388—390, 431, 434—435,
494, 514
сок апельсиновый 391
сок виноградный 392
сок кабачковый
сок капустный 390
сок картофельный 391
сок морковный 391
сок огуречный 391
сок рябиновый 392
сок свекольный 391
сок томатный 391
сок тыквенный 391
сольваты 228
сорбция 19, 21, 85, 89, 142,
237, 271, 551, 567—568,
570, 646

спены 306, 340, 464, 574

спермацет 445—446, 471—472, 484, 495

спиртовые линименты 353

спиртовые настои 43, 395

спиртовые настойки 36

спиртохранилище 398

список А 33

список Б 35

средняя терапевтическая доза 28

средства, влияющие на периферические нейромедиаторные процессы 107

средства для лечения паркинсонизма 100

средства для наркоза 91

стандартные прописи 69

субарахноидальный путь введения 24

субдуральный путь введения 24

сублингвальный способ введения 23

субокципитальный путь введения 24

сульфаниламиды 198, 344, 491, 527

суммированный (аддитивный) эффект 30

суспензии 79, 161, 200, 205, 248, 321—331, 333—335, 348, 417—418, 441, 478—480, 490, 519, 523, 528, 539, 584, 614, 629—630, 636—637, 651, 686, 715, 722

суспензии серы 334

суспензионные линименты 352

суспензия камфоры 333

Т

тахифилаксия 29

твины 306, 575

темисал 175, 181, 194—197, 275—276

терапевтическая эквивалентность 20

технология водных извлечений 373, 377, 382

технология приготовления настоев и отваров 409

толерантность 29

токсическая доза 28

тонизирующий чай 437

требования и методика

клинических испытаний 53

требования при проведении

исследований 53

требования службы

безопасности 59

У

упаковка порошков 190

успокаивающий чай 437

Ф

факторы, влияющие

на лекарственное

взаимодействие 85

фармакодинамика 18

фармакокинетика 18

фармакологическая

несовместимость 30

фармакологические

исследования,

проводимые на животных 64

фармакологический

антагонизм 30

фармакологический

синергоантагонизм 30

фармакологическое

взаимодействие

препаратов 30

фармакокинетические

факторы 30

фармацевт 15

фармацевт-сигнарант 16

фармацевтическая

несовместимость 88

фармацевтический

инспектор 16

фасовщик 15

фенацетин 103—104, 173, 175,
194—197

фенобарбитал 93, 175, 523, 543

физико-химическая

несовместимость 88

физиологический эффект 32

физическая

несовместимость 88

физический контроль 47

фильтрация 22

фильтрование 128, 134, 212,
224, 234, 236—237, 273, 289,
308, 600—601, 621, 646, 652,
672, 674—675

фильтры 235—238, 251, 266,
271, 273, 307—308, 591, 593,
600—603, 615, 620,
645—647, 675

формалин 37, 186, 248, 259
функции аптек 11
функциональная кумуляция 28
фурацилин 287, 298
фурукумарины 359

Х

химик-аналитик 57
химическая
 несовместимость 89
химическая
 эквивалентность 19
химический анализ 48
хинина гидрохлорид 175, 182,
 194, 197, 214, 523
хлороформ 224, 232, 247, 278,
 281, 292 293, 350—351,
 369, 566
хранение
 — линиментов 356
 — настоек 400
 — сиропов 400
 — суспензий 334
 — экстрактов 400
 — эмульсий 347
хронофармакология 31

Ч

чай при сахарном диабете 437

Ш

штат аптек 13

Ц

цель разработки
 основных тестов 56
церезин 448—450, 471—473,
 554, 573

Э

экстрагенты 207, 370
экстракты 7, 35—36, 38, 161,
 190, 203, 205, 220, 233, 242,
 246, 300, 303, 313, 332,
 339—340, 370, 382—383,
 392—395, 400, 413—414, 417,
 434, 467—468, 513, 520, 533,
 535—536, 540, 551—552
экстракты-концентраты сухие,
 жидкие 383
экстракция 128, 370—371, 383,
 393, 565—566, 568, 579
экстрекция 19
эмульгаторы 338 341, 348,
 352, 464, 484, 571, 573, 575
эмульгаторы
 — масляные 343

— семенные 341	эсилон 287, 353, 450 451, 460
— T ₁ T ₂ 341, 573	этанол 90, 133, 207, 278—280,
эмульсии 161, 200, 205, 248,	287 290, 297, 554, 567,
335—348, 355, 440—441, 446,	570, 672
463—464, 466, 484 486,	этиотропная терапия 32
490—491, 527—528, 539, 547,	эфир медицинский 43,
571, 573, 575, 584, 623,	281—282, 292—293
636—637, 651, 686	эфиры многоатомных
энтеральный путь введения 22	спиртов 458, 464, 571, 573
эритромицин 84, 122, 171, 214,	
627—628	

СОДЕРЖАНИЕ

ЧАСТЬ I. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ 3

Глава 1. Аптека. Ее функции 5

Глава 2. Основные понятия 18

Глава 3. Хранение лекарств в аптеке 33

Глава 4. Контроль качества лекарств.
Фармакологические исследования 45

Глава 5. Правила оформления рецептов
и отпуск по ним лекарственных средств 68

Глава 6. Несовместимость лекарственных веществ 81

ЧАСТЬ II. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ 125

Глава 1. Измельчение и просеивание твердых тел 127

Глава 2. Упаковка и фасовка лекарств 147

Глава 3. Средства измерения массы и объема 157

ЧАСТЬ III. АПТЕЧНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ 159

Глава 1. Классификация лекарственных форм.
Твердые лекарственные формы 161

Глава 2. Жидкие лекарственные формы 200

Глава 3. Препараты из свежих растений
и специально подготовленного растительного сырья 357

Глава 4. Мягкие лекарственные формы 438

Глава 5. Суммарные очищенные препараты	565
Глава 6. Мыла	571
Глава 7. Органопрепараты	576

ЧАСТЬ IV. СТЕРИЛЬНЫЕ И АСЕПТИЧЕСКИ ПРИГОТОВЛЕННЫЕ ЛЕКАРСТВА

581

Глава 1. Общая характеристика. Требования к процессам производства, хранения и применения. Классификация	583
Глава 2. Асептика	586
Глава 3. Глазные лекарственные формы	612
Глава 4. Лекарственные формы с антибиотиками	626
Глава 5. Лекарственные формы для новорожденных	632
Глава 6. Общие вопросы технологии лекарств для инъекций	636
Глава 7. Лекарства для инъекций в заводском производстве	654
Глава 8. Ятрогения	681

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....

748

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

750